Aus dem Pathologischen Institut des Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin, Dir.: Prof. Dr. med. V. Becker

Über die Beziehung der disseminierten intravasalen Gerinnung zu intrauterinem und perinatalem Fruchttod

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
WOLFGANG WILL
aus Bernkastel-Kues

1974

Aus dem Pathologischen Institut des Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin, Dir.: Prof. Dr. med. V. Becker

Über die Beziehung der disseminierten intravasalen Gerinnung zu intrauterinem und perinatalem Fruchttod

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
WOLFGANG WILL
aus Bernkastel-Kues

Referent: Prof.Dr. V. Becker

Korreferent: Prof.Dr. K. Kloos

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. März 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Der Präsident der Freien Universität Berlin – Zentrale Universitätsdruckerei V aA 4, 1 Berlin 41

Die Untersuchung wurde mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen der prospektiven Untersuchungsreihe " Schwangerschaft und Kindesentwicklung" durchgeführt.

In der Arbeit verwendete Abkürzungen:

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel

PHM = Pulmonale hyaline Membranen

IKB = Intrakranielle Blutungen

HD = Hämorrhagische Diathese

G L I E D E R U N G :

1. Einleitung
2. Material und Methode
3. Ergebnisse der Untersuchungen
   a) Häufigkeit der pathologischen Befunde und ihre Kombination
   b) Disseminierte intravasale Gerinnsel und ihre Organverteilung
   c) Besprechung der pathologisch-morphologischen Befunde der DIG befallenen Organe
   d) Häufigkeit der DIG und PHM in Abhängigkeit von:
      Körpergewicht und -länge,
      der Überlebensdauer,
      Geburtskomplikationen,
      Plazentabefunden,
      Herz- und Gefäßfehlern,
      dem Geschlecht.
4. Diskussion anhand der Literatur
   a) Schock und DIG
   b) Schock und PHM
   c) Schock und IKB
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546521_0079

Einleitung:

Die intrauterine und perinatale Asphyxie stellen heute nach weitgehender Beherrschung der Infektionserkrankungen einen wesentlichen Anteil an der Mortalität von Fetus und Neonatus. Überlebt das asphyktische Kind Fetalzeit und Geburt, so kann sich ein Atemnotsyndrom ausbilden, verbunden mit Atelektasen, pulmonaler Kongestion und pulmonalen hyalinen Membranen.

GRUENWALD (1955) und andere erarbeiteten das Konzept vom Atemnotsyndrom als eine Schockmanifestation. DAWES (1960, 1961, 1964) spricht vom "asphyktischen Schock". Neuere Untersuchungen, die die pulmonalen hyalinen Membranen als "morphologisches Äquivalent eines intrauterin inszenierten, perinatal fortbestehenden Schocks" interpretieren, stammen von BLEYL u. Mitarb. (1969 b, d; 1970 a, b). Ausdruck der gleichen pathogenetischen Vorgänge, aber an anderer Örtlichkeit, sind ihnen die disseminierten intravasalen Gerinnsel, die als fibrinreiche Präzipitate in der terminalen Strombahn verschiedener Organe schockaffektierter Patienten gefunden werden. Sie stützen sich hierbei auf eigene Untersuchungen bei Tot-, Früh- und Neugeborenen (BLEYL, 1969 a, b, c) und bei Erwachsenen (BLEYL, 1971), wie auch auf Untersuchungen bei Erwachsenen durch HARDAWAY et al. (1961, 1966 a, b, c; 1967); McKAY (1965); LASCH (1963, 1964, 1969) und REMMELE und HARMS (1968).Als dritte Manifestation sind die asphyxiebedingten, intrakraniellen Blutungen in der Diskussion (LUDWIG, 1968).

Erstmals hat MANASSE (1892) in histologischen Schnitten von Gehirnen infektionsaffektierter Patienten mit verschiedenen Färbungen auf "teils kugelige, teils eiförmige, glänzende Gebilde von vollständig homogener Beschaffenheit" hingewiesen und nannte sie "hyaline Ballen und Thromben". Eine gewisse Beziehung zum Fibrin wollte er nicht ausschließen und äußerte schon damals die Meinung, diese Ballen seien intravital entstanden und ein Produkt der weißen Blutkörperchen.

Das Anliegen unserer Arbeit ist es, mit den Mitteln des Morphologen diese These vom asphyktischen Schock beim Feten und Neugeborenen durch weitere Untersuchungen zu unterstützen, indem wir die morphologischen Äquivalente des Schocks aufsuchen und sie anhand der Literatur einzuordnen versuchen.

Material und Methode

Aus 176 intrauterin und perinatal verstorbenen Kindern konnten 100 Fälle für die lichtmikroskopische Untersuchung auf disseminierte intravasale Gerinnsel und pulmonale hyaline Membranen ausgewählt werden. Die Kinder waren in den Jahren 1969, 1970 und den ersten vier Monaten des Jahres 1971 im Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin, Klinikum Westend, seziert worden.

Die Lebendgeborenen (80 der 100 Fälle) zeigten in irgendeiner Form klinisch Atemstörungen wie Dys- und Apnoe-Anfälle, intercostale und epigastrische Einziehungen, pathologische Atemgeräusche, verschiedene Schweregrade der Cyanose. Die Klinik diagnostizierte 28-mal intrauterine Asphyxie und 44-mal Atemnotsyndrom mit teils röntgenologisch gesicherten pulmonalen hyalinen Membranen. 60 Krankengeschichten konnten wir einsehen +). Bei 57 Kindern fand sich dabei labortechnisch ein in den sauren Bereich verschobener pH. Die Mehrzahl der Kinder war beatmet worden, sei es im Inkubator, sei es mit dem Pulmotor, oder mit dem Birdbeatmer. Länge der Beatmungsdauer und Sauerstoffkonzentration des Atemgemisches richteten sich nach dem Wohlergehen der Kinder, waren aber für uns nicht quantifizierbar. Alle acidotischen Kinder waren mit Natriumbikarbonat und Glucose behandelt worden. Eine spezifische Gerinnungsprophylaxe war in keiner der Krankengeschichten dokumentiert.

+) Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten zur Einsichtnahme danken wir der Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin im Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus.

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Fälle mit Rh-Inkompatibilität, multiplen Mißbildungen, starken Graden der Mazeration und solche mit intrauterinen und perinatalen Infektionen. Lediglich die Fälle mit Pneumonien wurden im Untersuchungsgut belassen, da sie ja sekundär auf dem Boden der Atemdepressionen entstanden sein können und nicht unbedingt die eigentliche Todesursache darstellen. Insgesamt hatten sich bei 11 der 100 Fälle Pneumonien entwickelt, 4 davon hatten eine sogenannte hämorrhagische Neugeborenenpneumonie.

Gewebsstückchen aus Lungen, Leber, Nieren, Herz, Milz, Nebennieren, Pankreas und Thymus wurden, teils formalin-, teils alkoholfixiert, in Paraffin gebettet und mit dem Mikrotom zu Präparaten von 4 µ Dicke geschnitten. Die Gewebeschnitte wurden in HE, PAS und vereinzelt auch in Masson-Goldner und Ladewig gefärbt, wobei das Schwergewicht der Suche nach den Mikrothromben bei den PAS-gefärbten Präparaten lag. BLEYL gibt nämlich bei seinen Untersuchungen zur intravasalen Gerinnung (BLEYL et al. 1968; 1969 a, b, c, d, e; 1970 a, b; 1971) eine gute Verwendbarkeit der PAS-Färbung an. Ebenso verwenden HATHAWAY et al. (1969) unter anderen auch die PAS-Färbung für ihre Diagnostik der disseminierten intravasalen Gerinnsel beim Neugeborenen. Schon HERLANT und TIMIRAS (1951) beschrieben die Anfärbbarkeit von Fibrin mit Hilfe der Perjodsäure-Schiff's-Reagenz-Färbung.

LEBLOND (1950) hatte von der Perjodatreaktivität des Blutplasmas berichtet. Wahrscheinlich ist das histochemische Verhalten des Plasmas zurückzuführen auf die mit dieser Methode anfärbbaren, proteingebundenen Mucopolysaccharide. So geben STARY et al. (1953) 2,36 % als durchschnittlichen Kohlehydratanteil des Fibrinogens beim Menschen an.

Ist das Gerinnsel lichtmikroskopisch stärker auflösbar, helfen für die Differentialdiagnose gut die von BOYD (1965) aufgestellten und von BLEYL (1969 a) bestätigten Kriterien für intravital entstandene fibrinreiche Gerinnsel:

1) Parallele Ausrichtung der Fibrinfasern untereinander und entlang der Gefäßwand;
2) Die Fasern müssen in der Richtung des Blutstromes liegen und lang sein;
3) Sie müssen dicht zusammengepackt sein;
4) Sie müssen sich intensiv färben und
5) sie zeigen an Bifurkationsstellen den Sattel-Embolus-Effekt.

Die fibrinreichen Mikrothromben wurden mit dem binokularen Lichtmikroskop bei allen verfügbaren Vergrößerungen (Objektive: 4, 10, 25, 40; Okulare: 10) gesucht. Grundsätzlich wurden Gefäße aller Größen durchmustert, Arterien, Venen, Arteriolen, Venolen, Kapillaren und Sinusoide. Jeder PAS-positive Ausguß der kleinsten Gefäße wurde als positiver Befund gewertet. Die Differentialdiagnose zwischen kleinen Fibrinthromben und Erythrozyten war im allgemeinen mit der PAS-Färbung nicht schwer, da beide sich in Form und Farbtönung unterschieden. Lediglich eine Erythrozytenverklumpung ähnelte manchmal den Fibrinthromben zum Verwechseln. Hier half meist das Spielen mit der Mikrometerschraube, da dabei die Zellgrenzen erkennbar wurden.

Die Lungen bereiteten Schwierigkeiten, da vorwiegend atelektatische und durch Diapedese reich mit Erythrozyten gefüllte Alveolen die Unterscheidung von Gefäßen und intraalveolärem Raum nicht immer sicher ermöglichten.
In den Nieren wurden nur die Kapillaren der Glomerula durchsucht. Pankreas war in seinen Endstücken reich mit PAS-positivem Material angefüllt und das Bindegewebe der Milztrabekel zeigt sich ebenfalls intensiv PAS-färbbar. Hier erschwerte die geringe Spezifität der PAS-Färbung für

Fibrin die Untersuchungen. Es wurde streng nach intravasal gelegenem Präzipitat geforscht. Eine Quantitätsanalyse fand nicht statt, schon ein Präzipitat galt als ausreichend für eine positive Befundung des Organs.

Die Diagnose der pulmonalen hyalinen Membranen fällt im allgemeinen bei der morphologisch-mikroskopischen Untersuchung nicht schwer, da sie im ausgeprägten Fall im histologischen Lungenpräparat einerseits in der HE-Färbung als stark eosinophile, andererseits in der PAS-Färbung als leuchtend violett-rote, dicke und dichte Banden in den sacculi alveolares, den Ductus alveolares und stellenweise auch in den kleinsten Bronchuli imponieren. Die Membranen erscheinen im Lichtmikroskop bei den schwächeren Vergrößerungen als homogene - in der stärksten von uns verwandten Vergrößerung (400-fach) zeigen sie sich zwar nicht mehr homogen, sie scheinen eher geriffelt, aber eine richtige Struktur läßt sich auch dabei nicht ausmachen - die Alveolarwände eng auskleidende Tapeten. Stellenweise haben sie sich von ihrem Untergrund abgelöst und liegen dann, dicht verklumpt, mehr oder weniger im freien Raum. Nicht ganz so einfach war die Diagnose bei den Fällen mit geringgradiger Ausbildung an hyalinen Membranen. Wir stellten die Diagnose dann, wenn wenigstens vereinzelt in den verschiedenen Blickfeldern die typische Formation erkennbar war. Die Lungen der atemgestörten Neugeborenen sind meist auf weiten Arealen atelektatisch, die Alveolen dicht angefüllt mit durch Diapedese ausgetretenen Erythrozyten, und die Zellen der Alveolenwände erscheinen vielfach gequollen. - Daneben gab es in einigen Fällen auch Atelektase und emphysematisch geblähte Bezirke in unmittelbarer Nachbarschaft. Im Bereich der Blähung waren die Alveolenwände oft eingerissen. KEUTH (1967) wertete beim "Membransyndrom" für den Anatomen die pulmonale vasculäre Kongestion und die Atelektasen als "obligaten", die Membranen selbst jedoch nur als "fakultativen" Befund.

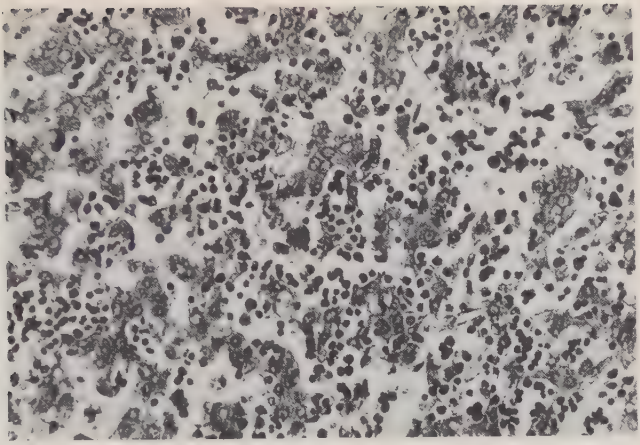

Abb.1:

SN 779/70

Leber. Unreifes Lebendgeborenes. Körpergewicht 1430 g. Körperlänge 41 cm. Atemnotsyndrom. Kugelförmiger fibrinreicher Mikrothrombus in den Sinusoiden.
Formalin, Paraffin, H.-E., Vergrösserung 220 x.

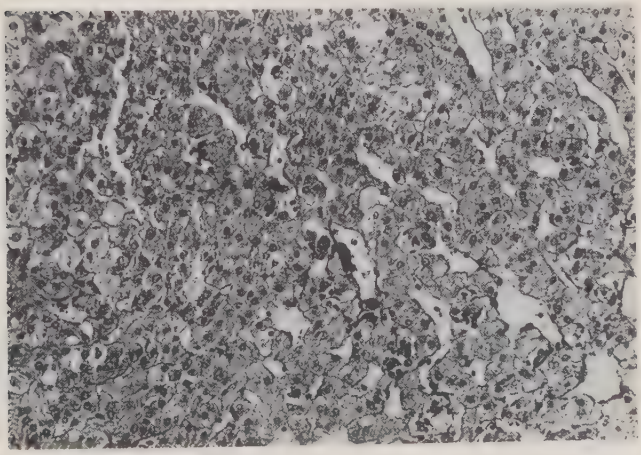

Abb. 2

SN 630/70

Nebenniere. Zona fasciculata.Reifes Lebendgeborenes. Körpergewicht 2900 g. Körperlänge 49 cm. Atemnotsyndrom. Bandförmiges, teils wandständiges intravasales Fibringerinnsel in den Sinusoiden.
Formalin, Paraffin, H.-E., Vergrösserung 120 x.

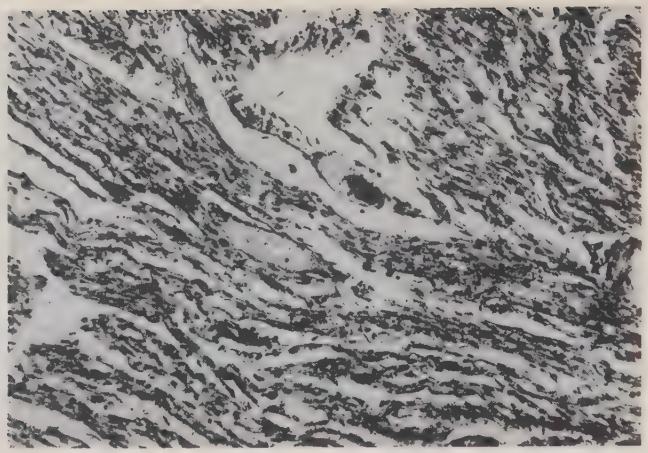

Abb. 3:

SN 630/70

Herzmuskel. Reifes Lebendgeborenes.Wandständiges fibrinreiches intravasales Gerinnsel in einer Kapillare.
Formalin, Paraffin, H.-E., Vergrösserung 180 x.

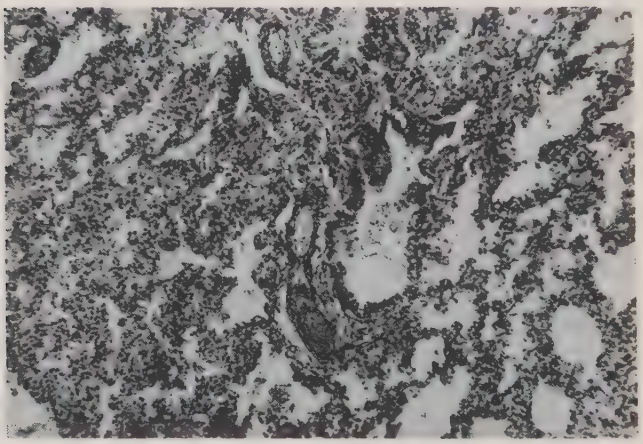

Abb. 4:

SN 109/70

Lunge. Reifes Lebendgeborenes. Körpergewicht 4250 g. Körperlänge 53 cm. Vitium cordis congenitum.Wandständiges bandartig gewundenes und flächigscholliges fibrinreiches intravasales Präzipitat.
Formalin, Paraffin, H-E., Vergrösserung 140 x.

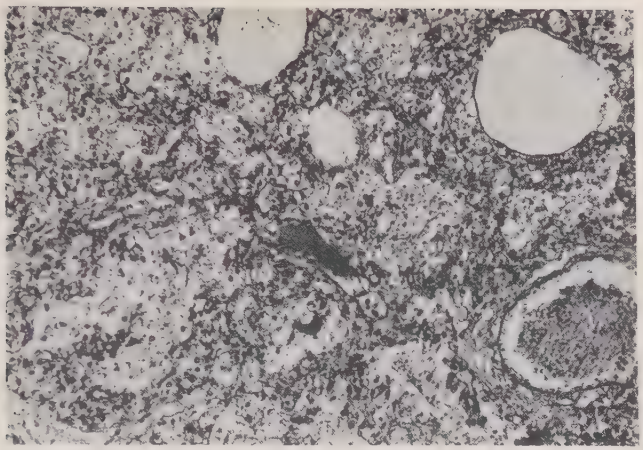

Abb. 5:
SN 469/70

Lunge. Unreifes Lebendgeborenes. Körpergewicht 1220 g. Körperlänge 39 cm. Atemnotsyndrom und Hirnventrikelblutung.Teils schollig zerfallener wandständiger Mikrothrombus im Bereich einer Lungenkapillare.
Formalin, Paraffin, H.-E., Vergrösserung 180 x.

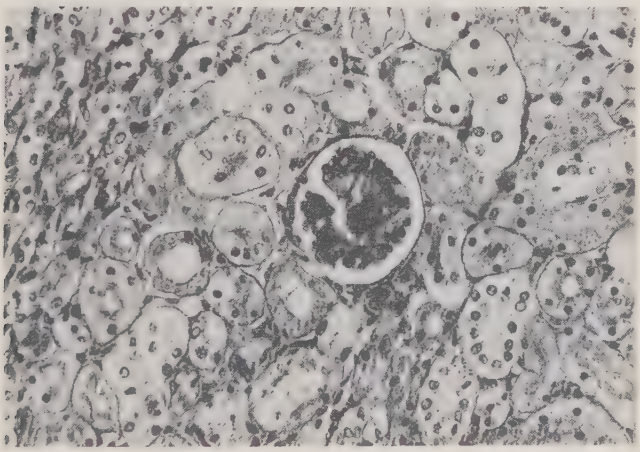

Abb. 6:
SN 89/69

Niere. Reifes Lebendgeborenes. Körpergewicht 3180 g. Körperlänge 53 cm. Vitium cordis congenitum. Kugelförmiger fibrinreicher Mikrothrombus in einer Glomerulumkapillare.
Formalin, Paraffin, PAS, Vergrösserung 140 x.

Die Einteilung in Tot-, Früh- und Neugeborene wurde, wenn auch von den Klinikern oftmals benutzt, bei der Bearbeitung der Fälle nicht beibehalten, da sie sich als wenig sinnvoll für die Fragestellung erwies:

1. Die Kliniker benennen nicht nach einheitlichen Kriterien. Die einen richten sich nach dem von der Mutter angegebenen Termin der letzten Regel, die anderen halten sich an die Geburtsgewichte, an die Reifezeichen oder berücksichtigen alle drei Kriterien zusammen. Wir fanden daher "reife Frühgeborene", "unreife Neugeborene", und die Geburtsgewichte waren mit den Bezeichnungen Frühgeburt oder Neugeborenes auch nicht zu korrelieren.
2. GRUENWALD (1971) erläuterte auf dem 2. Dtsch. Kongress für perinatale Medizin die Problematik um diese Einteilungen; er empfiehlt das Wort "Frühgeborene" nicht mehr zu verwenden.

Wir teilen ein in Totgeborene, reife und unreife, und in Lebendgeborene, reife und unreife. So eingeteilt ergaben sich die Geburtsgewichte in folgender Verteilung:

Lebendgeborene unreif:	alle unter	2500 g,
Lebendgeborene reif:	außer 1 alle über	2500 g,
Totgeboren unreif:	außer 1 alle unter	2500 g,
Totgeboren reif:	außer 1 alle über	2500 g.

Ergebnisse:

DIE HÄUFIGKEIT DES VORKOMMENS DER EINZELNEN PATHOLOGISCHEN BEFUNDE UND IHRE KOMBINATION:

Von 100 untersuchten, intrauterin und perinatal Verstorbenen wiesen auf: 90 disseminierte intravasale Gerinnsel (DIG), 57 pulmonale hyaline Membranen (PHM), 42 intrakranielle Blutungen (IKB) und 41 hämorrhagische Diathesen (HD). Weiterhin ist von Interesse, wieviele der Fälle zwei der aufgeführten pathologischen Befunde kombiniert aufwiesen: 56 der Fälle mit disseminierter intravasaler Gerinnung hatten auch pulmonale hyaline Membranen (98,2%). BLEYL und Mitarb. (1971) geben für den Erwachsenen eine Zahl von 76, 38% an. Nur in einem Fall von pulmonalen hyalinen Membranen wurden dagegen keine disseminierten intravasalen Gerinnsel gefunden. 34 Fälle mit Mikrothrombose jedoch wiesen keine pulmonalen hyalinen Membranen auf. Von den DIG-betroffenen Kindern hatten weiterhin 38 eine hämorrhagische Diathese und 35 intrakranielle Blutungen. Die Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen zeigten in 29 Fällen intrakranielle Blutungen und in 25 Fällen eine allgemeine hämorrhagische Diathese. Von 42 Fällen mit intrakraniellen Blutungen hatten zusätzlich 35 disseminierte intravasale Gerinnsel, 29 pulmonale hyaline Membranen und 20 hämorrhagische Diathesen. Von 41 Kindern, die an einer allgemeinen Blutungsneigung litten, zeigten 38 disseminierte intravasale Gerinnsel, 25 pulmonale hyaline Membranen und 20 intrakranielle Blutungen. 13 Kinder mit intrakraniellen Blutungen hatten keine Membranlungen, während 28 Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen ohne intrakranielle Blutungen waren. 3 und mehr der pathologischen Befunde fanden sich kombiniert bei 53 Kindern:
Disseminierte intravasale Gerinnsel zusammen mit pulmonalen hyalinen Membranen und intrakraniellen Blutungen zeigten 28 der verstorbenen Kinder, 24 hatten disseminierte intravasale Gerinnsel, pulmonale hyaline Membranen und eine hämorrhagische Diathese und 17 disseminierte intravasale Gerinnsel, intra-

pathologische Befunde und ihre Kombinationen	DIG	PHM	HD	IKB
DIG	90	56	38	35
PHM	56	57	25	29
HD	38	25	41	20
IKB	35	29	20	42

Tab. I : Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen pathologischen Befunde.

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel
PHM = Pulmonale hyaline Membranen
HD = Hämorrhagische Diathese
IKB = Intrakranielle Blutungen

Pathologische Befunde	totgeboren		lebendgeboren		
	reif	unreif	reif	unreif	zu-sammen
DIG	7	7	13	63	90
PHM	0	0	8	49	57
HD	5	5	4	27	41
IKB	4	2	4	32	42
kombinierte Befunde	5	5	9	57	76
ohne pathologische Befunde	2	0	0	1	3
Anzahl	12	8	13	67	100

Tab.: III : Die pathologischen Befunde bei Tot- und Lebendgeborenen

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel
PHM = Pulmonale hyaline Membranen
HD = Hämorrhagische Diathese
IKB = Intrakranielle Blutungen

von 36 mit intrakraniellen Blutungen sind
32 unreif und 4 reif und
von 31 Fällen mit einer allg. hämorrhagischen Diathese sind
27 unreif und nur 4 reif.
Von 62 Fällen mit kombinierten Befunden gehören
57 in die Gruppe der unreifen Lebendgeborenen und nur
9 in die der reifen Lebendgeborenen.
Drücken wir die Zahl der Fälle, die auf die Lebendgeborenen kommen - die Lebendgeborenen machen 80% der gesamten 100 Fälle bei Tot- und Lebendgeborenen aus - in Prozenten der Zahl der Fälle bei Tot- und Lebendgeborenen aus, so ergibt sich für die einzelnen Befunde folgende Verteilung:

pulmonale hyaline Membranen	100 %
disseminierte intravasale Gerinnsel	84,4%
intrakranielle Blutungen	85,7%
hämorrhagische Diathese	75,9%
Kombinationen	86,8%

Dies bedeutet aber, dass die überwiegende Zahl der Fälle, die von pulmonalen hyalinen Membranen, von disseminierter intravasaler Gerinnung, von intrakraniellen Blutungen und von einer allgemeinen hämorrhagischen Diathese, allein oder in Kombination, betroffen wurden,sich in der Gruppe der unreifen Lebendgeborenen fanden.

HÄUFIGKEIT DER DISSEMINIERTEN INTRAVASALEN GERINNSEL IN DEN VERSCHIEDENEN ORGANEN:

Von den 100 zu untersuchenden Fällen lagen in Paraffin gebettete Organschnitte vor:

98 Lungen-Präparate,	davon waren	75	DIG-positiv, das sind	76%
92 Leber-Präparate,	davon	72	DIG-positiv	78%
95 Nieren- " ,	"	38	DIG-positiv	40%
76 Milz- " ,	"	30	DIG-positiv	39,5%
74 Herzmuskel " ,	"	31	DIG-positiv	41,8%

DIG in	totgeboren				lebendgeboren				zusammen	
	reif		unreif		reif		unreif			
	unt.	gef.	unt.	gef.	unt.	gef.	unt.	gef.	unt.	gef.
Lungen	11	2	8	0	12	12	67	61	98	75
Leber	11	4	6	6	13	12	62	50	92	72
Nieren	12	0	7	0	13	9	63	29	95	38
Milz	11	3	3	2	11	7	51	18	76	30
Herz	8	3	5	1	10	7	51	20	74	31
N-Niere	5	1	3	1	3	1	14	8	25	11
Tymus	5	1	3	1	1	1	19	5	28	8
Pankreas	8	1	6	0	9	1	41	6	64	8

Tab. IV a: Häufigkeit der DIG in den verschiedenen Organen

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel
unt. = Zahl der untersuchten Organe
gef. = Zahl der Organe, in denen DIG gefunden wurden

25 Nebennieren-Präparate, davon 11 DIG-positiv 44%
28 Thymus- Präparate, davon 8 DIG-positiv 28,6%
64 Pankreas- Präparate, davon 8 DIG-positiv 12,5%

An den Prozentzahlen kann man gut ablesen, dass Leber und Lunge die von DIG meist betroffenen Organe sind, mit einigem Abstand gefolgt von Herzmuskel, Nieren und Milz. Die relativ hohe Prozentzahl bei den Nebennieren kann durch die geringe Anzahl der untersuchten Organe vorgetäuscht sein. Unsere Ergebnisse befinden sich in guter Übereinstimmung mit denen von BLEYL et al. (1971) veröffentlichten.

31 Fälle wurden mit 3, 25 mit 2 und 16 mit 4 DIG-befallenen Organen gefunden. Hierbei war wiederum die Gruppe der unreifen Lebendgeborenen am stärksten betroffen. Die Totgeborenen stellten mit 6 von 10 Fällen 60% der Fälle ohne DIG-Befall.

Im einzelnen fanden wir disseminierte intravasale Gerinnsel bei den Totgeborenen:

4 Fälle mit 1 DIG-befallenen Organ,
8 Fälle mit 2 DIG-befallenen Organen,
1 Fall mit 3 DIG-befallenen Organen,
1 Fall mit 4 DIG-befallenen Organen und
6 Fälle ohne DIG-befallenes Organ.

Bei 2 Totgeborenen waren die Lungen befallen, bei 10 die Leber, bei 5 die Milz, bei 4 das Herz, bei jeweils 2 der Thymus und die Nebennieren, bei einem das Pankreas und bei keinem waren die Nieren betroffen.

Bei den Lebendgeborenen verteilten sich die DIG-positiven Befunde folgendermaßen:

3 Fälle zeigten 1 DIG-befallenes Organ,
17 Fälle zeigten 2 DIG-befallene Organe,
30 Fälle zeigten 3 DIG-befallene Organe,
15 Fälle zeigten 4 DIG-befallene Organe,
5 Fälle zeigten 5 DIG-befallene Organe,
5 Fälle zeigten 6 DIG-befallene Organe,

Anzahl der Organe mit DIG	totgeboren		lebend geboren		zu sammen
	reif	unreif	reif	unreif	
0	5	1	0	4	10
1	1	3	0	3	7
2	5	3	0	17	25
3	0	1	6	24	31
4	1	0	4	11	16
5	0	0	1	4	5
6	0	0	2	3	5
7	0	0	0	1	1
8	0	0	0	0	0
Insgesamt	12	8	13	67	100

Tab. IV b: Anzahl der DIG-befallenen Organe

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel

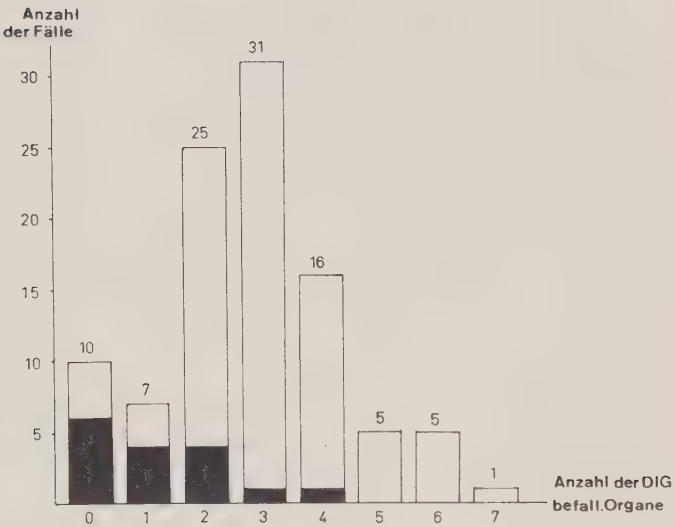

Diagramm zu Tab. IV b: Verteilung der Fälle nach der Anzahl der DIG-befallenen Organe

hell = lebendgeboren
schwarz = totgeboren

1 Fall zeigte sogar 7 DIG-befallene Organe und
4 Fälle hatten kein DIG-befallenes Organ.

Die Lungen waren	73	mal,
die Leber	62	mal,
die Nieren	38	mal,
die Milz	25	mal,
der Herzmuskel	27	mal,
die Nebennieren	9	mal,
der Thymus	6	mal,
das Pankreas	7	mal DIG-betroffen .

BESPRECHUNG DER MORPHOLOGISCHEN BEFUNDE AN DEN ORGANEN MIT DEM HÄUFIGSTEN DIG-BEFALL:

Im besonderen Interesse stehen hier wohl die sog. Schockorgane, nämlich Niere, Lunge, Leber: Die Niere als das Schockorgan des Menschen "schlechthin" (REMMELE, GILLE u. HARMS, 1968). MITTERMAYER, VOGEL, BURCHADI, BIRZLE, WIEMERS u. SANDRITTER (1970) bezeichnen die pulmonale Mikrothrombosierung bei Verbrauchskoagulopathie als Schocklunge. "Der Zusammenbruch des Leberstoffwechsels während eines schweren Schocks ist häufig als Ursache für die Irreversibilität des Schocks und den Ausgang in einen biochemischen Tod anzusehen" (BUCHBORN, 1960).

Nieren: Bei den Nieren suchten wir die disseminierten intravasalen Gerinnsel ausschließlich in den Kapillarschlingen der Glomerula, da uns auch in den Tubuli PAS-positives Material begegnete, das wir aber auf Grund seines Aussehens und seiner Topographie nicht als fibrinreiche Mikrothromben anerkannten. Wir sehen bei den Fällen, bei denen wir PAS-positive Präzipitate in den Glomerulakapillaren fanden, eine weite BOWMAN'sche Kapsel, oft einen erweiterten und erythrozytenreichen Gefäßpol, sowie ebenfalls erweiterte Glomerulakapillaren. Hinzu kamen in vielen Fällen eine Erythrozyten-Diapedese in das die MALPHIGI'schen Körperchen umgebende Bindegewebe. Nicht selten war auch eine trübe Schwellung der Nieren zu beobachten, wobei die Lumina der Hauptstücke eingeengt erschienen. Blutungen unter die Nierenkapsel waren schon makroskopisch festgehalten worden und ließen sich histologisch verifizieren. Wir sahen Fälle mit hyalintropfiger Eiweißspeicherung und in einem Fall waren thrombotische Einlagerungen im Markbereich erkennbar.

MOORE, McADAMS u. SUTHERLAND (1969) fanden bilaterale renale Rindennekrosen im Verein mit Thromben in den Arteriae arcuatae. Diese Nekrosen charakterisieren sie durch: 1) deutlichen tubulären Verlust, 2) vereinzelte hyalinnarbige

Glomerula und 3) Reste nekrotischer Zelltrümmer.

Lungen: Vielfach fanden wir das Organ in einer starken Blutfülle mit Erythrozyten-Diapedese in die Alveolen und das intralobuläre, peribronchiale und perivasculäre Bindegewebe und mit asphyktischen, punktförmigen Blutungen in den Subpleuralraum. Gerinnsel entdeckten wir in kleinen Zweigen der Lungenvenen, sowie in den Lungenkapillaren. Allerdings fanden sich Mikrothromben der Lungen in der weit überwiegenden Zahl bei Lebendgeborenen, während wir bei nur 2 der Totgeborenen pulmonale Fibringerinnsel ausmachten. BLEYL u. BÜSING (1969 a) fanden bei Lungen Totgeborener nie intravasale Gerinnsel. Häufig begleitete die Mikrothromben ein interstitielles und interalveoläres Ödem. In den meisten Fällen unseres Sektionsgutes sahen wir Dys- und Atelektasen, wobei die Totgeborenen an primärer mangelhafter Entfaltung der Alveolen litten; bei einigen befand sich die Lunge sogar noch im Drüsenstadium. Bei den Kindern jedoch, die einen gewissen Zeitraum postportal überlebten, ist die sekundäre Entstehung der Atelektasen anzunehmen, nicht zuletzt auch durch den thrombotischen Verschluß der Lungenarterien.

Leber: Fibrinthromben wurden in den Aufzweigungen der Pfortader, den Venae interlobulares und selten auch in den Venae centrales gefunden. In den Verzweigungen der Arteria hepatica beobachteten wir nie einen fibrinreichen Thrombus. Die meisten positiven Befunde waren allerdings in den Lebersinusoiden zu verzeichnen, was sich deckt mit den Befunden, die BLEYL u. BÜSING (1969 a) an der Leber machen konnten. Wir sahen in vielen Fällen der Mikrothrombosierung der Leber eine erhebliche hyperämische Stauung und Erweiterung der Sinusoide, die Auflösung des Zusammenhanges der Leberzellbalken, interstitielles Ödem, Auflockerung des Bindegewebes der periportalen Felder und schließlich beginnende Zersetzung der Zellkörper und der Kerne, also alle Zeichen der sich anbahnenden und geschehenen Nekrose

des Parenchyms. In zwei der Fälle sahen wir verfettete Leberzellen.

Bei Herz und Milz, die ja immerhin in der Häufigkeit des DIG-Befalles in der Größenordnung der Nieren liegen, liessen sich keine ausgeprägten Organveränderungen feststellen die dem Schockgeschehen anzulasten wären. Lediglich fiel die Milz auf durch das synchrone Auftreten der Mikrothromben mit einer erheblichen hyperämischen Stauung, was auch von HARMS (1970) schon beobachtet und mitgeteilt wurde. Beim Herzen ist eine Parenchym-Alteration durch den Schock gar nicht zu erwarten, bedenkt man, dass das Herz innerhalb der Zentralisation beim Schock liegt und mit am längsten eine relativ normale Durchblutung genießt. ROTH (1970) fand, dass das Herz bei Blutdrucksenkung durchaus in einem bestimmten Maße zur Kompensation befähigt ist und Sauerstoffmangelzeichen erst später auftreten als bei Leber und Niere.

HÄUFIGKEIT DER DISSEMINIERTEN INTRAVASALEN GERINNSEL UND DER PULMONALEN HYALINEN MEMBRANEN BEI KATEGORIEN DES KÖRPERGEWICHTES (OBDUKTIONSGEWICHT) UND DER KÖRPERLÄNGE.

Von insgesamt 80 Lebendgeborenen fanden wir 76 mit disseminierter intravasaler Mikrothrombose und 57 mit pulmonalen hyalinen Membranen und von 20 Totgeborenen 14 mit disseminierter intravasaler Gerinnung.

Dabei war bei den Lebendgeborenen die Gewichtskategorie 1 000 - 1 499 g mit 25 Fällen am stärksten betroffen. In dieser Kategorie fanden sich bei den Totgeborenen keine Mikrothromben. Stärker befallen waren bei den Lebendgeborenen auch die Gewichte 500 - 999 g (13 Fälle), 1 500 - 1 999 g (12 Fälle) und 2 000 - 2 499 g (9 Fälle). Der stärkste Thrombenbefall bei Lebendgeborenen fand sich also im Bereich von 500 - 2 499 g Obduktionsgewicht.

Obduktions-gewicht in gr		Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle mit DIG	totgeboren mit DIG	lebendgeboren mit DIG	Anzahl der Fälle ohne DIG
0	499	3	2	–	2	1
500	999	16	14	1	13	2
1000	1499	26	25	–	25	1
1500	1999	14	13	1	12	1
2000	2499	13	12	3	9	1
2500	2999	11	10	6	4	1
3000	3499	7	5	–	5	2
3500	3999	3	2	1	1	1
4000	4499	2	2	–	2	–
4500	4999	3	3	2	1	–
5000	5500	1	1	–	1	–
ohne Angaben		1	1	–	1	–
		100	90	14	76	10

Tab. V a : DIG bei verschiedenen Obduktionsgewichten

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel

Obduktions-gewicht in gr	Fälle mit PHM	Fälle ohne PHM	Fälle mit DIG-PHM	Fälle ohne DIG-PHM
0 - 499	1	2	1	1
500 - 999	10	6	9	1
1000 - 1499	19	7	19	1
1500 - 1999	10	4	10	1
2000 - 2499	8	5	8	1
2500 - 2999	3	8	3	1
3000 - 3499	2	5	2	2
3500 - 3999	0	3	0	1
4000 - 4499	1	1	1	0
4500 - 4999	1	2	1	0
5000 - 5499	1	0	1	0
5500 - 6000	0	0	0	0
ohne Angaben	1	0	1	0
	57	43	56	9

Tab. V b : PHM bei verschiedenen Obduktionsgewichten

PHM = Pulmonale hyaline Membranen

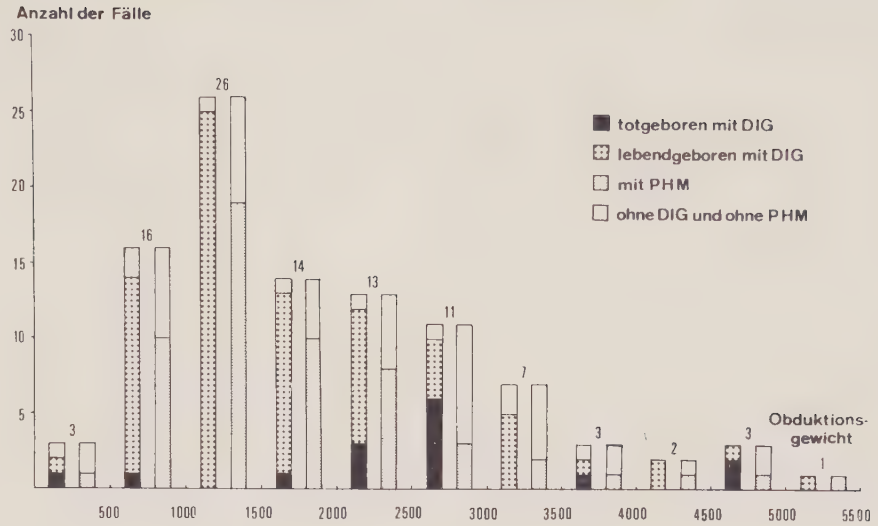

Diagramm zu den Tab. V a,b: Verteilung der Fälle mit DIG und PHM nach dem Obduktionsgewicht in Gramm

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel

PHM = Pulmonale hyaline Membranen

Die pulmonalen hyalinen Membranen fanden sich in der Mehrzahl in den Gewichtskategorien von 500 - 2 499 g, nämlich mit 47 Fällen. In diesem Gewichtsbereich traten auch die meisten Fälle mit kombiniertem Befund an disseminierter intravasaler Gerinnung und pulmonalen hyalinen Membranen auf, nämlich 46 Fälle. 22 Fälle waren hier ohne hyaline Membranen und 4 Fälle hatten weder Mikrothromben noch pulmonale hyaline Membranen. Die Totgeborenen waren in der Gewichtsgruppe 2 500 - 2 999 g mit 6 DIG-Befallenen meistbetroffen. In dieser Gruppe waren die Lebendgeborenen dagegen nur mit 4 Fällen vertreten. Bei einer Anzahl von insgesamt 11 Gewichtskategorien fanden sich bei 6 jeweils 1 Fall ohne DIG, bei 2 jeweils 2 Fälle ohne DIG. Die 3 Kategorien von 4 000 - 5 500 g hatten keinenFall ohne disseminierte intravasale Gerinnung. Bei einem lebendgeborenen Kind mit DIG-Befall konnte das Obduktionsgewicht leider nicht mehr ermittelt werden.
Schlüsselt man die Zahl der positiven DIG-Fälle nach der Körperlänge auf, so findet man bei den Lebendgeborenen:

Körperlänge	20 - 29 cm	1 Fall
"	30 - 39 cm	25 Fälle
"	40 - 49 cm	37 Fälle
"	50 - 59 cm	11 Fälle

und bei den Totgeborenen:

Körperlänge	20 - 29 cm	1 Fall
"	30 - 39 cm	./.Fälle
"	40 - 49 cm	7 Fälle
"	50 - 60 cm	5 Fälle.

Ein Totgeborenes, das an disseminierter intravasaler Gerinnung litt, war 61 cm groß. Die Zahl der Fälle ohne DIG-Befall verteilt sich folgendermaßen auf die Längenkategorien:

Körperlänge	20 - 29 cm	1 Fall
"	30 - 39 cm	2 Fälle
"	40 - 49 cm	4 Fälle
"	50 - 59 cm	3 Fälle.

Das Vorkommen der pulmonalen hyalinen Membranen bezogen auf die Körperlänge sieht so aus:

37 Kinder mit PHM waren unreif und fanden sich alle mit ihrer Körperlänge im Bereich von 30 - 49 cm. 8 reife Kinder mit hyalinen Membranen gehörten zu dem Längenbereich von 40 - 59 cm. Bei zwei unreifen Kindern mit PHM war die Körperlänge nicht mehr zu ermitteln. Von den unreifen Kindern ohne PHM fanden sich mit ihrer Körperlänge 3 im Bereich von 20 - 29 cm, 7 im Bereich von 30 - 39 cm, 15 im Bereich von 40 - 49 cm und 1 im Bereich von 50 - 59 cm. 16 reife Kinder ohne PHM fanden sich im Bereich von 40 - 59 cm, und 1 reifes Kind war totgeboren und 61 cm groß.

Körperlänge in cm	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit DIG	Totgeboren mit DIG	Lebendgeboren mit DIG	Zahl der Fälle ohne DIG
0 - 9	-	-	-	-	-
10 - 19	-	-	-	-	-
20 - 21	3	2	1	1	1
30 - 39	27	25	0	25	2
40 - 49	48	44	7	37	4
50 - 59	19	16	5	11	3
60 und mehr	1	1	1	0	0
ohne Angaben	2	2	0	2	0
	100	90	14	76	10

Tab. VI a: DIG bei verschiedenen Körperlängen

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel

Körperlänge in cm	Zahl der Fälle mit PHM		Zahl der Fälle ohne PHM	
	unreif	reif	unreif	reif
0 - 9	-	-	-	-
10 - 19	-	-	-	-
20 - 29	-	-	3	-
30 - 39	20	-	7	-
40 - 49	27	3	15	3
50 - 59	-	5	1	13
60 und mehr	-	-	-	1
ohne Angaben	2	-	-	-
	49	8	26	17

Tab. VI b: PHM bei verschiedenen Körperlängen

PHM = Pulmonale hyaline Membranen

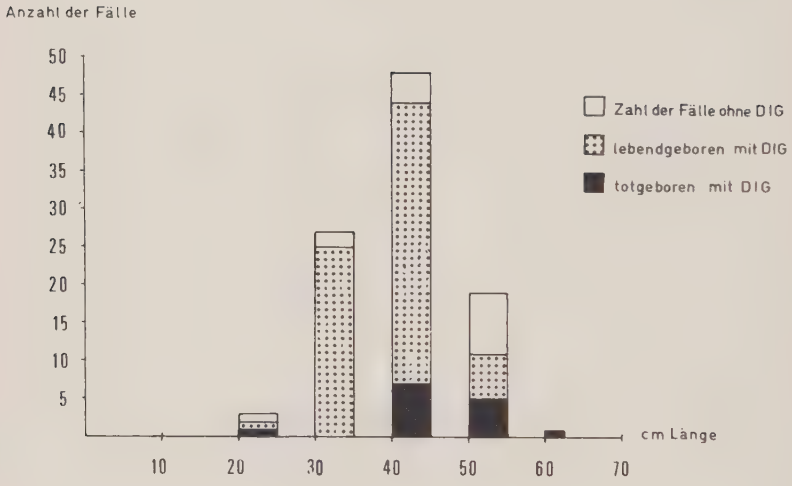

Diagramm zu den Tab. VI a, b:
Verteilung der Fälle mit DIG nach der Körperlänge

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel

Überlebenszeit	Zahl der Fälle	mit DIG	mit PHM
–	20	14	–
1 - 12^{h}	11	11	8
13 - 23^{h}	10	10	9
1 - 2^{d}	30	26	20
3 - 4^{d}	17	17	14
5 - 6^{d}	5	5	3
7^{d} und mehr	3	3	1
ohne Angaben	4	4	2
Gesamt	100	90	57

Tab. VII : DIG und PHM bei verschiedenen Überlebenszeiten.

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel
PHM = Pulmonale hyaline Membranen

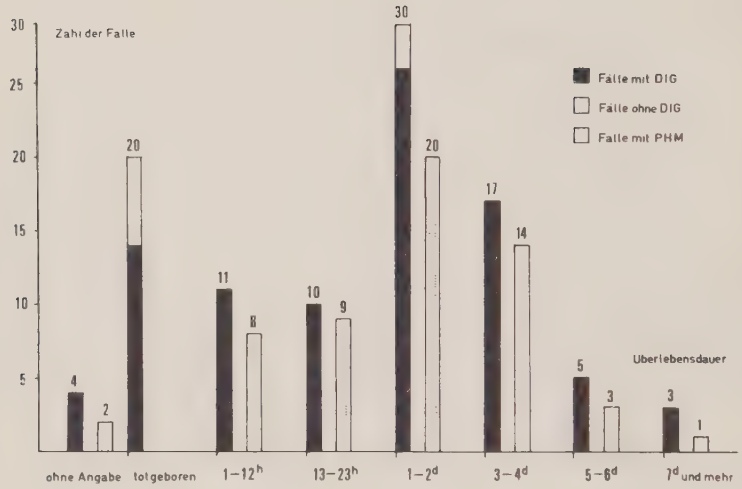

Diagramm zu Tab. VII: Verteilung der Fälle mit DIG und PHM nach der Überlebensdauer.

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel
PHM = Pulmonale hyaline Membranen
h = Stunden
d = Tage

HÄUFIGKEIT DER DIG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ÜBERLEBENSDAUER:

Überlebten die Kinder eine Zeit von wenigen Stunden bis zu 4 Tagen, zeigten sie die größte Rate an DIG:

Stunden überlebt	21 DIG-positive,
1 - 2 Tage überlebt	26 DIG-positive,
3 - 4 Tage überlebt	17 DIG-positive Fälle.

Ob die Zahl der DIG-Fälle bei zunehmender Überlebensdauer abnimmt, läßt sich an unserem Untersuchungsgut nicht entscheiden, da die untersuchten Fälle von 3,4 und mehr Tagen Überlebensdauer ausnahmslos alle DIG zeigten und es daher nicht ersichtlich ist, ob wirklich eine Abnahme besteht oder ob dies nur der Abnahme der Zahl der untersuchten Fälle zuzuschreiben ist. BLEYL et al. (1969 a) verzeichnen in ihrem Untersuchungsgut tatsächlich eine nahezu kontinuierliche Abnahme der DIG-positiven Fälle. Zudem liegt der Gipfel bei BLEYL bei einer Überlebenszeit von 12 Stunden, während wir einen weniger ausgeprägten Gipfel bei einer Überlebenszeit von 1 - 2 Tagen erhalten. REMMELE et al. (1968) geben ebenfalls eine größere relative Häufigkeit bei einer Überlebensdauer von 25 - 48 Stunden an. Vorher und nachher ist die Häufigkeit der Mikrothrombose deutlich kleiner.

HÄUFIGKEIT DER DIG UND DER PHM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER GEBURTSKOMPLIKATION UND IHRE KORRELATION ZU PATHOMORPHOLOGISCHEN PLAZENTABEFUNDEN:

Als Geburtskomplikation werteten wir neben Erkrankungen der Mutter (Diabetes, Prae- und Eklampsie), Fruchtwasseraspiration und Lageanomalien auch folgende, zumeist klinisch erhobene Plazentabefunde: Vorzeitige Plazentalösung, 2 mal mit retroplazentarem Hämatom, Plazenta praevia und die Nabelschnurkomplikationen, z.B. Umschlingung, Gefäßanomalien, wahrer Knoten usw. . Die häufigste Geburtskomplikation war die Fruchtwasseraspiration. Wir fanden sie in 32 Fällen, wovon 31 DIG-befallen und 23 PHM-befallen waren. Nabel-

schnurkomplikationen zeigten sich in 14 Fällen, 11 hatten disseminierte intravasale Gerinnsel, 5 pulmonale hyaline Membranen. Die nächsthäufige Komplikation war die vorzeitige Lösung der Plazenta in 13 Fällen, wovon 11 Mikrothromben in der terminalen Strombahn aufwiesen und 4 hyaline Membranen in den Lungen entwickelt hatten. Prae- und Eklampsie fanden wir zusammen in 10 Fällen dokumentiert, 8 davon zeigten disseminierte intravasale Gerinnsel, 3 hyaline Membranen. Lageanomalien kamen 5 mal vor; alle 5 hatten Mikrothromben und 2 pulmonale hyaline Membranen. 3 der Kinder hatten eine diabetische Mutter, alle 3 wiesen DIG-Befall auf, 2 von ihnen hatten Membranlungen.

Becker (1965) weist auf die plazentaren Ursachen der Tot- und Frühgeburten hin. Wenn wir die uns zur Verfügung stehenden morphologischen Plazentabefunde mit dem Befall an DIG und PHM korrelieren, ergibt sich folgendes Bild:

Von 20 Fällen mit Plazentainsuffizienz hatten 16 disseminierte intravasale Gerinnsel und 5 pulmonale hyaline Membranen. 3 Fälle wiesen Maturitas praecox und 3 Fälle Maturitas retardata plazentae auf. Alle 6 hatten Mikrothromben. 9 Fälle hatten eine Plazenta ohne ersichtliche pathomorphologische Veränderungen. 6 davon waren DIG-befallen, 3 litten an PHM.

Die einzelnen Geburtskomplikationen oder die Plazentabefunde traten natürlich nicht in jedem Fall isoliert auf, sondern waren in 25 der Fälle zu zweit oder gar mehreren kombiniert. Zum Beispiel in einem Fall, bei dem sich eine Maturitas praecox plazentae ebenso zeigte wie eine massive Fruchtwasseraspiration. Diese 25 Fälle wiesen 22 mal disseminierte intravasale Gerinnsel und 10 mal pulmonale hyaline Membranen auf.

26 Fälle waren ohne Angaben bezüglich einer Geburtskomplikation sowie ohne Plazentabefundung geblieben, weil die Plazenta zur Untersuchung nicht vorlag. 23 Fälle dieser

Placentabefunde und Geburtskomplikationen	Zahl der Fälle	DIG		PHM	
		positiv	negativ	positiv	negativ
Placentainsuffizienz	20	16	4	5	15
Placenta praevia	2	2	–	2	–
Maturitas praecox	3	3	–	2	1
Maturitas retarda	3	3	–	1	2
vorzeitige Placentalösung	13	11	2	4	9
retroplacentares Hämatom	2	2	–	–	2
Nabelschnurkomplikationen	14	11	3	5	9
intakte Placenta	9	6	3	3	6
Diabetes	3	3	–	2	1
Eklampsie	4	4	–	2	2
Praeeklampsie	6	4	2	1	5
Fruchtwasserpiration	32	31	1	23	9
Lageanomalien	5	5	–	2	3
kombinierte Befunde	25	22	3	10	15
ohne Angaben	26	23	3	17	9

Tab. VIII : DIG und PHM in Korrelation zu Plazentabefunden und Geburtskomplikationen

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel
PHM = Pulmonale hyaline Membranen

Gruppe hatten Mikrothromben und 17 hyaline Membranen. Es ist anhand unseres Untersuchungsgutes schwer zu entscheiden, welche Komplikationen von Seiten des Geburtsverlaufes oder der Plazenta nun das höchste Risiko zur Ausbildung eines intrauterinen oder perinatalen Schocks in sich birgt. Einmal läßt die Vielzahl der Fälle mit kombinierten Störungen einen einzelkausalen Schluß nicht zu, zum anderen erlaubt dies auch nicht die Verteilung von DIG- und/oder PHM-Befunden in den einzelnen Gruppen.
In der Gruppe ohne Angabe zur Geburtskomplikation und Plazenta haben wir bei den DIG eine ähnliche Verteilung wie bei den anderen Gruppen, vor allem aber wie bei der Gruppe mit den kombinierten Komplikationen, während wir bei den hyalinen Membranen sogar einen stärkeren Befall in der Gruppe der Fälle ohne Angaben verzeichnen. Nun können wir natürlich aus der Tatsache, dass die Fälle ohne Angaben geblieben sind, nicht darauf schließen, dass dort eine normale Plazenta und ein normaler Geburtsverlauf vorgelegen haben. Die Fälle mit einer plazentaren Insuffizienz sind zwar vorwiegend mit disseminierten intravasalen Gerinnseln befallen, zeigen aber andererseits 15 Fälle ohne pulmonale hyaline Membranen. Geht man von der These aus, dass DIG und PHM morphologische Schockäquivalente sind, wie näher in der Diskussion ausgeführt wird, so wäre eigentlich ein mehr synchrones Auftreten der beiden Schockindizien zu erwarten gewesen. Eine sichere Synchronie ist nur bei der Fruchtwasseraspiration vorhanden; eine Noxe allerdings, die ebenfalls für den "asphyktischen Schock" (DAWES, 1961, 1964) verantwortlich gemacht werden kann, die aber nach neuerer Ansicht in der Ätiologie der hyalinen Membranen nicht mehr die Hauptrolle spielen soll (KLOOS, LIBAL, 1962). Hinweise, dass Sectio cesarea das Vorkommen an pulmonalen hyalinen Membranen zu begünstigen scheint, finden sich im amerikanischen Schrifttum (LATHAM et al., 1955; SNYDER, 1961). Von den 100 untersuchten, perinatalen Todesfällen in unserem Sektionsgut wurden nur 12 als durch Sectio cesarea dokumentiert. Von diesen 12 hatten 10 disseminierte intravasale

Gerinnsel, 8 pulmonale hyaline Membranen, 7 beides. 1 Kind hatte Membranen ohne Mikrothromben, ein anderes weder Thromben noch Membranen. 9 Kinder waren unreif und 3 reif, 9 lebend und 3 tot zur Welt gekommen. Bei 10 Fällen bestand eine mütterliche Indikation zur Schnittentbindung: Vorzeitige Plazentalösung 4 mal, Plazenta praevia 2 mal, Eklampsie 2 mal und jeweils 1 mal Anämie, Diabetes, Epilepsie und Übertragung; 2 Mütter wiesen zwei Komplikationen kombiniert auf; bei 1 Fall wurde abdominal entbunden wegen verhakter Zwillinge und in einem Fall aus kindlicher Indikation (akuter Herztonabfall).

DISSEMINIERTE INTRAVASALE GERINNUNG BEI HERZ- UND GEFÄSSFEHLERN:

Unter 13 reifen Lebendgeborenen befanden sich in unserem Untersuchungsgut 7 mit Herz- und Gefäßfehlern oder Defekten, wie gekreuzte Transposition der großen Gefäße, Cossio-Syndrom, Vorhof- und Kammerseptumdefekt, Endomyocardfibroelastose, Arcusaplasie und Aortenostiumstenose. Teils traten diese Defekte einzeln, teils in Kombination auf. Der offene Ductus arteriosus Botalli sowie das offene Foramen ovale werteten wir in diesem Zusammenhang nicht als Herz- und Gefäßdefekte.

Alle 7 Kinder hatten disseminierte intravasale Gerinnsel in den verschiedenen Organen, wobei 1 Fall, der zusätzlich noch eine Hirnblutung aufwies und dessen Todesursache auf "Versagen der zentralen Regulation" lautete, die größte Anzahl der DIG-befallenen Organe, nämlich 6, zeigte. 4 Fälle hatten eine geringgradige Ausbildung an pulmonalen hyalinen Membranen. BLEYL et al. (1970 a) haben in einer Untersuchung von 49 Fällen mit angeborenen, cyanotischen Herzfehlern teils operativ korrigiert, teils nicht, immerhin 30 mit disseminierten intravasalen Gerinnseln gefunden und werten ihre Ergebnisse als weiteren Beleg für das pathogenetische Prinzip eines durchgemachten Schocks. Erhöhte Blutungsneigung bei blausüchtigen Kindern mit kongenitalen Vitien ist in der

Literatur öfter beschrieben, u.a. auch von FONO et al. (1963) mittels thrombelastographischen Methoden, von GOLDTSCHMIDT (1966) mittels Bestimmung des Prothrombinkomplexes und der Faktoren II, V und VII und von SCHENK et al. (1967) mit Hilfe des Mikrohämatokrits, der Bestimmung der Thrombozyten, der Recalcifizierungszeit, des Heparintoleranztestes, des Quicks, der einphasigen Prothrombinbestimmung, dem Thrombelastogramm und der Bestimmung der Faktoren V und VII. SCHENK et al. (1967) stellten bei ihren gerinnungsphysiologischen Untersuchungen überraschend subnormale Werte für Prothrombin und für Faktor V auch bei kindlichen Herzfehlerpatienten ohne Cyanose fest, wenn auch die Werte nicht so stark erniedrigt waren wie bei cyanotischen Kindern, die zudem auch noch niedrigere Thrombozytenzahlen und einen höheren Hämatokriten aufwiesen. GOOTMAN et al. (1963) fanden bei 4 Kindern mit schweren cyanotischen Herzvitien und einem deutlich geminderten Blutstrom durch die Lungen eine hochgradige Hypoxie und Acidose.

Anhand der Ergebnisse in der Literatur und bei den eigenen Untersuchungen zur Mikrothrombose bei Herz- und Gefäßfehlern erscheint die These vom cardiogenen Schock bei den Neugeborenen durchaus vertretbar, da auch hierbei alle dem Schock eigenen pathogenetischen Vorgänge zu finden sind: Hypoxie und Acidose auf Grund der cardialen Insuffizienz führen zunächst zur plasmatischen Hyperkoagulabilität, in deren Folge man die Mikrothromben in der terminalen Strombahn ausmachen kann, und schließlich zur Blutungsneigung als Folge eines Verbrauchs an Gerinnungsfaktoren, wie LASCH und andere Autoren das ganz allgemein für den Schock zeigen konnten (s. zusammenfassende Darstellung von LASCH, 1969).

HÄUFIGKEIT DER PULMONALEN HYALINEN MEMBRANEN UND DER DISSEMINIERTEN INTRAVASALEN GERINNSEL IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT DER KINDER:

Wir fanden in unserem Untersuchungsgut von 56 männlichen Kindern 34 (=60,7%) und von 44 weiblichen 23 (=52,2%), die pulmonale hyaline Membranen entwickelt hatten. Disseminierte intravasale Gerinnsel hatten sich bei 53 männlichen (=94,7%) und bei 37 der weiblichen Kinder (=84,0%) in der terminalen Strombahn der verschiedenen Organe gebildet. Von einer ausgesprochenen Bevorzugung eines Geschlechts in der Ausbildung von pulmonalen hyalinen Membranen oder von disseminierten intravasalen Gerinnseln können wir anhand unserer Ergebnisse nicht sprechen. ESTERLY et al. (1966) fanden für die pulmonalen hyalinen Membranen eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Dagegen erwähnen HARMS und LEHMANN (1969) ausdrücklich, dass die periphere Mikrothrombose in einem unausgewählten Sektionsgut in ihrer Häufigkeit unabhängig von Alter und Geschlecht auftritt.

Geschlecht	Anzahl der Fälle	Fälle mit DIG	Fälle mit PHM
männlich	56	53	34
weiblich	44	37	23
zusammen	100	90	57

Tab. IX: DIG und PHM in Korrelation zum Geschlecht

DIG = Disseminierte intravasale Gerinnsel
PHM = Pulmonale hyaline Membranen

D i s k u s s i o n :

Schock ist die "inadäquate Perfusion der Kapillaren lebensnotwendiger Organe" (HARDAWAY, 1967). Diese Definition weist auf die Verschiebung der Prioritäten in der Erklärung der Pathogenese des Schocks hin. Stand früher der akute Blutdruckabfall ganz im Vordergrund, so sind die "Störungen der Mikrozirkulation" in den Blickpunkt der Betrachtungen gerückt. So sieht BRANEMARK (1970) in der "Restitution der mikrovasculären Funktion" die zwingende Vorbedingung für das Überleben des Patienten. Die durch den Blutdruckabfall bedingte Prae- und Stase setzen nach den Vorstellungen von LUDWIG (1969) Aktivatoren aus der Gefäßwand frei, die zur Anhäufung fibrinolytischer Aktivitäten infolge der Kreislaufinsuffizienz an diesem Ort der terminalen Strombahn führen. Die Gefäßwandläsion ist dabei Ergebnis der Gewebeanoxie. Die Hyperfibrinolyse im Anfang der Stase ist wahrscheinlich Schuld, dass zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich dann, wenn durch die Gefäßwandläsionen eine Gerinnungsneigung ausgelöst wird (WITTE, 1957), ein Mangel an fibrinolytischem Material auftritt, der den Fibrinausfall begünstigt. Die Stase führt in der Strombahn zur Geldrollenbildung und zum sludging der Erythrozyten, sogenannter roter sludge, und zur Aggregation der Thrombo- und Leukozyten im sogenannten weißen sludge (LASCH, 1969). Unmittelbare Folge der Stase sind Hypoxie und Acidose in der Peripherie. Über einen konsekutiven Gewebszerfall und Freisetzung gefäßaktiver Substanzen (LUDWIG undTAUBER, 1969; HABERLAND, 1970; BLÜMEL, 1967) wird ein Circulus vitiosus im Schockgeschehen geschlossen, der unbehandelt zur Irreversibilität des Schocks führen muß. LUDWIG und TAUBER (1969) stellen fest, dass "der drohenden Irreversibilität eine disseminierte intravasale Präzipitation zu Grunde liegen muß".Die disseminierte intravasale Gerinnung wäre demnach gerade für die Spätphase eines Schocks sehr charakteristisch. Begünstigend auf den Ausfall der Mikrothromben wirken Störungen der RES-Clearence

im Schock (BLEYL, BÜSING, 1969 a), denn das reticuloendotheliale System ist normalerweise in der Lage, zirkulierendes Thromboplastin und Fibrinmonomere abzuräumen (SPAET et al., 1961; LEE, 1962; LEE et McCLUSKEY, 1962; PROSE, LEE et BALK, 1965; LEE, PROSE et COHNEN, 1966; BLEYL, KÜHN und GRAEFF, 1969 f). Die Bedeutung der RES-Funktion für den Ablauf des Schocks betonen SMITH et al. (1970),SCHILDT (1970) und LEMPERLE (1970).

HARDAWAY (1967) hat schon früher auf den Zusammenhang zwischen Schock und disseminierter intravasaler Gerinnung hingewiesen: Schock bewirkt disseminierte intravasale Gerinnung, dies hält das Schockgeschehen in Gang und protrahiert es. Zahlreiche Autoren fanden bei der Untersuchung von protrahierten Schockfällen Mikrothromben in den Kapillaren der verschiedensten Organe (McKAY, 1959, 1971; HARDAWAY, 1962, 1967; REMMELE, 1968; BACK, 1968; LUDWIG, 1969; MOORE et al., 1969; BLEYL, 1969 a,b,c; ORELL, 1971). LUDWIG (1968) u. LUDWIG und TAUBER (1969) haben für den asphyktischen Schock des Neugeborenen im Experiment ganz analoge Vorgänge der Stase und Peristase in der terminalen Strombahn festhalten können, so dass ein Schockgeschehen bei intrauterin und perinatal atemgestörten Kindern durchaus wahrscheinlich wird, und hierbei die Rate der disseminierten intravasalen Gerinnsel hoch zu erwarten ist. 90% der Fälle unseres Untersuchungsgutes zeigten disseminierte intravasale Gerinnsel in der terminalen Strombahn der verschiedenen Organe, wobei die Leber mit 78% der untersuchten Präparate und die Lungen mit 76% die meistbefallenen Organe waren. Waren bei den Totgeborenen die Lungen in nur 2 der Fälle und die Nieren nie DIG-befallen, so überwog bei den Lebendgeborenen der DIG-Befall der Lungen den der Leber. Der scheinbar stärkere Befall der Leber, wie er sich in den obengenannten Prozenten äußert, ist dadurch vorgetäuscht, dass für die Untersuchung der Lungen 98 für die der Leber aber nur 92 Präparate zur Verfügung standen. Es ist anhand unseres Untersuchungsmaterials und mit unserem Vorgehen nicht zu entscheiden, ob in der Pathomechanik der disseminierten Mikrothrombosierung ein

bestimmtes Organ den anderen gegenüber "bevorzugt" wird. Hier muß natürlich noch die Frage aufgeworfen werden, inwieweit es sich bei den aufzufindenden Mikrothromben tatsächlich um fibrinreiches Präzipitat handelt, da erst damit die Beziehungen zu den Gerinnungsstörungen im Schockgeschehen wahrscheinlich werden. Hierzu liegen in der Literatur Untersuchungen vor: McKAY et al. (1959) konnten den Fibringehalt von Thromben in der Mikrozirkulation einmal immunochemisch bei der generalisierten SHWARTZMAN -Reaktion und zum anderen bei Tierexperimenten mit Infusionen von Thrombin, EACA, Histamin, Nor- und Epinephrin elektronenmikroskopisch (1971) demonstrieren. BOHLE und Mitarb. (1958) fanden mit Hilfe des Elektronenmikroskops in den Kapillaren der Nierenkörperchen von Kaninchen beim generalisierten SHWARTZMAN -Phänomen von ihnen als "fibrinreiche Thromben" bezeichnete Strukturen. Das Auffinden von fibrinreichen Mikrogerinnseln weist ebenso wie auf den Schock selbst, auf eine durch den Schock bedingte Störung der Gerinnung (HARDAWAY, 1967) und reaktive Fibrinolyse im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie (LASCH, KRECKE, RODRIGUEZ-ERDMANN, SESSNER und SCHÜTTERLE, 1961; LASCH, HEENE, HUTH und SANDRITTER, 1967) hin. Eine primäre Hyperkoagulabilität führt zum generalisierten Ausfall von Fibrin als Mikrothromben der terminalen Strombahn, was einen Verbrauch der Gerinnungsfaktoren - im wesentlichen die Faktoren I, II, VII, XIII und Thrombozyten (HEENE, 1970; LASCH, HUTH, HEENE, MÜLLER-BERGHAUS, HÖRDER, JANZARIK, MITTERMAYER und SANDRITTER, 1971) - zur Folge hat. Daraus resultiert wiederum eine vermehrte Blutungsneigung. LASCH et al. (1971) fanden bei zahlreichen Patienten mit Verbrauchskoagulopathie Mikrothromben vorwiegend in den kleinen Venen und Kapillaren. Die Patienten waren unter dem Zeichen eines irreversiblen Schocks zu Tode gekommen.

Die kindliche Blutstillungsstörung kann ebenso direkte Schockfolge sein (SCHENK, 1970). Die Gerinnung beim Neugeborenen ist nach den Untersuchungen von KÜNZER (1959, 1964) auffallend anders als beim älteren Kind oder beim Erwachsenen:

Trotz verminderter Aktivität der gerinnungsfördernden Faktoren und trotz gesteigerter Aktivität der Gerinnungsantagonisten ist die Gesamtgerinnungsfunktion nicht so schwerwiegend alteriert, dass sich daraus eine hämorrhagische Diathese erklären ließe. Aber nicht nur bei den gesunden Neugeborenen ist die Erscheinung von der intakten Gesamtgerinnungsfunktion bei verminderter Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren zu verzeichnen. Bei Untersuchungen zur Blutgerinnung bei Kindern mit connatalen, cyanotischen wie acyanotischen Herzvitien (SCHENK, KOLLMANN, KÜNZER, 1967) fand sich eine Erniedrigung des Quickwertes, der Faktoren V und VII, und zwar stärker bei den cyanotischen als bei denen ohne Cyanose, und bei Gerinnungsuntersuchungen an Kindern mit Atemnotsyndrom (KABUS, SCHENK, KÜNZER, 1969) wurde die Erniedrigung des Quickwertes und der Faktoren II, V und VII beobachtet. Auch hier war eine ausgeprägte Gerinnungsstörung an den globalen Gerinnungstests (Recalzifizierungszeit, Heparintoleranztest, Reaktionszeit im Thrombelastogramm) nicht zu verzeichnen, also die Gesamtgerinnungsfunktion nicht beeinträchtigt (SCHENK, KOLLMANN, KÜNZER, 1967).

Zur Erklärung für diese bemerkenswerten Erscheinungen sowohl beim gesunden wie auch beim alterierten Neugeborenen wird ein besonderes "fetales Fibrinogen" postuliert (KÜNZER, 1961, 1962, 1963; von FELTEN, STRAUB, 1969).

Die Beziehung der Erniedrigung der Einzelfaktoren der Gerinnung zumindest beim Atemnotsyndrom zu dem intravasalen Gerinnungsprozess wird anhand der Untersuchungsergebnisse der Arbeitsgruppe um KÜNZER nicht ausgeschlossen (KÜNZER, KARITZKY, PRINGSHEIM 1970). Als starker gerinnungsanalytischer Hinweis auf eine intravasale Gerinnung - und damit nach den Untersuchungen von BLEYL und anderen Autoren ein Hinweis auf den Schock - gelten die Thrombozytopenie, die Verminderung der Faktoren I, II, V, VIII und in geringerem Maße die Verminderung der Faktoren VII und X (KÜNZER, KARITZKY, PRINGSHEIM, 1970). Wir stellten in unserem Untersuchungsgut

41 Fälle mit hämorrhagischer Diathese fest, mit zum Teil erheblichen Blutungen in das Parenchym der Organe, mit petechialen oder flächigen Hautblutungen, mit Blutungen unter die Thymus- und Leberkapsel und mit subpleuralen und/oder subendo- und subepicardialen Blutungen. Von diesen 41 Fällen waren 32 unreife und 9 reife Kinder, 31 lebendgeborene und 10 totgeborene. Disseminierte intravasale Gerinnsel als morphologisches Indiz für einen Schock (BLEYL et al., 1969 a, b, c) fanden wir bei 38 der 41 Fälle mit hämorrhagischer Diathese (92,6%).

Wir haben schon darauf hingewiesen, dass im Schock die Fibrinolyse eine wichtige Rolle spielt. Sie kann dabei vermindert sein und die Polymerisation der Fibrinmonomere dadurch begünstigen (BLEYL, BÜSING, 1969 a). Andererseits ist eine schnelle reaktive Ankurbelung der Fibrinolyse durchaus ein Grund, dass es dem Pathologen nicht mehr gelingt, Mikrothromben histologisch nachzuweisen (LASCH, HEENE, HUTH und SANDRITTER, 1967). GMÜR et al. (1970) wiesen darauf hin, dass die Fibrinogenabbauprodukte die Fibrinmonomere in Lösung halten und ihren Ausfall verhindern. KUHN und GRAEFF (1966) erwähnen ebenfalls die Möglichkeit der Wiedereröffnung einer thrombotisch verschlossenen terminalen Strombahn mit der Lyse schon bestehender Gerinnsel infolge überschießender Plasmainaktivität.

Diesen Vorstellungen von dem Abraum schon präzipitierter Gerinnsel durch schockbedingte oder präagonale Fibrinolyse widersprechen NIESERT und SCHNEIDER (1962). Die Frage, inwieweit postmortale Prozesse das Verschwinden der disseminierten intravasalen Gerinnsel bewirken können, ist nicht ohne Interesse in diesem Zusammenhang. Haben doch RAMMER und SALDEEN (1970) bei schockaffektierten, verstorbenen Patienten Mikrothromben besonders dann gefunden, wenn im Leichenblut eine Hemmung der Fibrinolyse zu verzeichnen war. Auch HARMS und HELLMANN (1971) stellten bei ihren Untersuchungen fest, dass sich Mikrothromben häufiger bei verminderter postmortaler Fibrinolyseaktivität fanden, als dies der Fall bei fibrino-

lyseaktivem Leichenblut war. So muß man wohl damit rechnen, dass postmortale Fibrinolyse und autolytische Prozesse durchaus die Mikrothrombose nachträglich verschleiern können. Von 10 Fällen unseres Sektionsgutes, die keine Mikrothromben in der terminalen Strombahn aufwiesen, zeigten 3 leichte bis fortgeschrittene Autolyse, während bei den übrigen 90 Fällen mit disseminierter intravasaler Gerinnung keine fermentative Selbstverdauung erkennbar war.

Eine zentrale Stellung im Schockgeschehen nimmt die durch Störungen im materno-fetalen O_2-Transport, also hypoxiebedingte Azidose ein. Als ätiologische Faktoren kommen hier neben Erkrankungen der Mutter, die die Atmungsfunktion der Plazenta einschränken können (z.B. Diabetes, Nikotinabusus, Praeklampsie und Eklampsie) besonders die verschiedenen Formen der plazentaren Insuffizienz in Frage: Vorzeitige Lösung, retroplazentares Hämatom, Maturitas praecox und retardata. Aber auch Plazenta praevia und Nabelschnurkomplikationen wie Gefäßanomalien, wahrer Nabelschnurknoten und Nabelschnurumschlingung gehören hierhin. Nicht zuletzt kann die Minderversorgung beim Feten selbst verursacht sein, z.B. durch Herz- und Gefäßfehler, Alle diese Faktoren begründen eine Hypoxie im kindlichen Organismus. Die Störungen der Sauerstoffversorgung können intrauterin einsetzen (intrauterine Asphyxie) oder unter der Geburt (perinatale Asphyxie).Vielfach beginnt die Mangelversorgung intrauterin und dauert perinatal an.

Wenn wir anhand unserer Ergebnisse auch nicht entscheiden können, welche der morphologischen Plazentabefunde nun die engste Korrelation mit der disseminierten intravasalen Gerinnung aufweisen, so können wir doch bestätigen, dass sich die Vorstellung von dem pathogenetischen Mechanismus eines asphyktischen Schocks nicht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen befindet.

Bei einer subakuten uteroplazentaren Insuffizienz (BLEYL, 1969 a) kommt es nach SALING (1962, 1966) unter einer langsam abnehmenden Sauerstoffzufuhr für das Kind kompensatorisch

zu einer "O_2-Sparschaltung" im fetalen Kreislauf, damit zur Hypoxie im peripheren Gewebe und zur anäroben Glykolyse, die einen Milchsäureanstieg bedingt und zur metabolischen Azidose führt. KUBLI (1966) kommt anhand seiner Untersuchungen zu ganz ähnlichen Interpretationen. Wie das Schema des Circulus vitiosus im Schock deutlich macht, sind an der Azidose auch die freien Fettsäuren ursächlich beteiligt,die durch die Wirkung der Katecholamine auf den Fettstoffwechsel liberiert werden und auch für die Fibrinthrombenbildung eine Rolle spielen (HABERLAND, 1970). Andere laborchemische Befunde konnten in diesem Zusammenhang erhoben werden: Der Abfall des Blutzuckers (GREENBERG et al., 1970), der Anstieg des Phosphors (ESCARDO, 1959), des Kaliums (JAMES, 1960) und des Rest-N (JONSSON, 1951) im Blut asphyktischer Kinder. Dabei soll der Abfall des Blutzuckers bei chronischen Asphyxiezuständen von dem Verbrauch der Kohlenhydratreserven herrühren (KUBLI, 1966).

Bei unseren pathologisch-anatomischen und histologischen Befunden zeigten von 28 Fällen mit klinisch gesicherter intrauteriner Asphyxie 26 disseminierte intravasale Gerinnsel, 11 pulmonale hyaline Membranen, 11 intrakranielle Blutungen und 14 eine allgemeine hämorrhagische Diathese.

Wir können also durchaus sagen, dass die intrauterine Asphyxie auf Grund verschiedener Störungen im mütterlich-kindlichen Blutaustausch als schockauslösender Faktor infrage kommt, wie besonders das häufige Auftreten der disseminierten intravasalen Gerinnsel bei diesem Krankheitsbild verdeutlicht. BLEYL (1969 a) sieht in der SALING'schen O_2-Sparschaltung die Erklärung für seinen Befund der unterschiedlichen "Topographie der disseminierten intravasalen Gerinnsel", denn vom Feten nicht gebrauchte und daher im O_2-Mangel ausgesparte Lungen und Nieren werden beim Totgeborenen nicht, Leber, Herz und Gehirn dagegen als vitale Organe sicherlich DIG-befallen sein. Unsere eigenen Befunde können hier der Bestätigung dienen, da wir bei den Totgeborenen in den Nieren keine und in den Lungen nur zweimal Mikrothromben fanden.

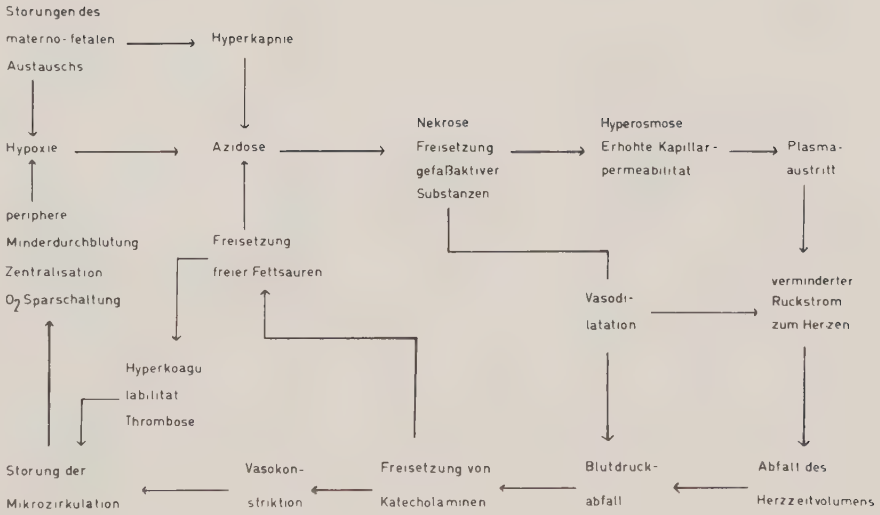

Abb. 7: Schema des "asphyktischen Schocks" (modifiziert nach G.L. Haberland, 1970)

Neben Atelektasen, Fruchtwasseraspiration, eitrigen und sogenannten hämorrhagischen Pneumonien stellen die pulmonalen hyalinen Membranen den Hauptanteil der pathologischen Lungenbefunde bei den Atemstörungen des Neugeborenen (KLOOS, 1967). Immerhin fanden sich in unserem Institut im Zeitraum von 2 Jahren und 4 Monaten unter 176 perinatal verstorbenen Kindern 57 mit mehr oder weniger stark ausgebildeten hyalinen Membranen in den Lungen. Das sind 32,3%. KLOOS et al. (1962) geben an, unter 1020 Neugeborenentodesfällen 38% mit Membranen gefunden zu haben, wobei bei 24,5% der Fälle die Membranen die bestimmende Todesursache darstellten.

Pulmonale hyaline Membranen sind mit folgender histopathologischen Trias verknüpft (LEVINE et al., 1966):

1. Ausgedehnter Alveolenkollaps - eine Folge der Resorptionsatelektasen,
2. prallgefüllte Kapillaren und
3. eine azidophile Membran, die die Innenwand der Alveolenbuchten austapeziert.

Zur Zeit besteht noch wenig Klarheit, was die Ätiologie der Membranen betrifft. Verschiedene Versuche der Erklärung sind gemacht worden.

Die von BLEYL diskutierte These, die pulmonalen hyalinen Membranen entstünden bei den perinatal verstorbenen Kindern als Spätfolge eines intrauterin beginnenden Schocks, wird durch Untersuchungen verschiedener Autoren gestützt. BLEYL (1969 d, 1970 a, b und 1971) hat statistisch das Auftreten von pulmonalen hyalinen Membranen mit dem Auffinden von Mikrothromben in der terminalen Strombahn von Kindern und Erwachsenen korrelieren können. Es gibt auch einen Hinweis in der Literatur, dass die Extravasation von Plasmaproteinen durch die Kapillarwand grundsätzlich möglich ist (HALPERN, FRITEL, 1952). WITTE (1957) untersuchte die Beziehungen der Kapillarpermeabilität zur Blutgerinnung und stellte eine Korrelation zwischen Ausbildung einer Gerinnungsverzögerung und dem Ansteigen der Gefäßpermeabilität fest. Nach intravenöser Zufuhr

von Trypsin, Thrombin und Thrombodym verzeichnete er regelmäßig eine Abnahme von Prothrombin, Faktor V und Faktor VII, während eine vorübergehende Thrombozytopenie keinen sicheren Einfluß auf die Kapillardurchlässigkeit hatte. Heparinzufuhr bedeutet ebenfalls Permeabilitätssteigerung. WADE-EVANS (1961, 1962) hat auf Beziehung zwischen der disseminierten intravasalen Gerinnung und den pulmonalen hyalinen Membranen hingewiesen und stellte dabei eine Bevorzugung der Unreifen fest. Elektronenoptisch (van BREEMEN, NEUSTEIN, BRUNS, 1957) und immunochemisch (GILTIN, CRAIG, 1956) konnte der Fibringehalt der hyalinen Membranen nachgewiesen werden. Das bedeutet aber, dass die Membranen ebenso wie die disseminierte intravasale Gerinnung als morphologisches Äquivalent eines abgelaufenen Schocks zu werten sind (BLEYL, HEILMANN, ADLER, 1971), eben nur zeitlich verschoben. Die Kinder müssen mindestens 3-4 Stunden geatmet haben oder beatmet worden sein (WEISSER, 1970). Es ist allerdings auch möglich, dass durch die reaktive Fibrinolyse im Schock die Ausbildung einer disseminierten intravasalen Polymerisation der Fibrinmonomere verzögert oder gänzlich unterdrückt werden kann, so dass es entweder früher oder überhaupt nur zur extravasalen Polymerisation in Form von Membranen in den Lungen kommt (BLEYL, 1970 b, Diskussionsbemerkung). Wir fanden bei den Totgeborenen keine hyalinen Membranen und den Gipfel der positiven Befunde in der Gruppe der unreifen Lebendgeborenen. GAVALLER (1956) fand ebenfalls unter den Totgeborenen seines Untersuchungsgutes nie pulmonale hyaline Membranen.

Andere Autoren freilich bestreiten auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse die Schockthese zur Entstehung der hyalinen Membranen. So lehnt COSSEL (1963/64) anhand seiner eigenen elektronenmikroskopischen Befunde den Fibringehalt der pulmonalen hyalinen Membranen ab, wenn er auch die "endogene Entstehung" der Membranen als gesichert annimmt. FUJIKURA (1964) bezweifelt in seiner Arbeit desgleichen die Fibrinhypothese. Er untersuchte die Wirkung von Antikoagulantien, Fibrinolytika und antifibrinolytischen Agentien bei experi-

mentell erzeugten pulmonalen hyalinen Membranen.

Die von HOCHHEIM (1903) vertretene Aspirationstheorie ist heute wohl weitgehend verlassen worden, wenn man auch eine gewisse Beteiligung der Aspiration am pathogenetischen Geschehen noch nicht sicher ausschließen kann. Im Zusammenhang mit den Untersuchungen zur Auffindung der oberflächenaktiven Substanzen, die die Alveolen nach dem ersten Atemzug offenhalten sollen, ist die Fruchtwasseraspiration sogar wieder als ätiologischer Faktor der pulmonalen hyalinen Membranen in der Diskussion, da sie mit ihrem höheren Eiweißgehalt in der Lage sein könnte, die Oberflächenaktivität der intrapulmonalen Flüssigkeit herabzusetzen (STOLZ, 1970). In unserem Untersuchungsgut wiesen 33 Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen keine Fruchtwasseraspiration auf; von 38 Fällen mit Fruchtwasseraspiration hatten 24 pulmonale hyaline Membranen und 14 keine.

Nach den Untersuchungen von MÜLLER (1959) enthält das eosinophile Material der Alveolarflüssigkeit und der hyalinen Membranen Fett und andere Plasmastoffe. Nach seiner Ansicht handelt es sich dabei um ein "eiweißreiches Ödem des Frühgeborenen", das mit der Entstehung der hyalinen Membranen im Zusammenhang steht.

Mehrere Autoren (PICHOTKA, 1941; LIEBEGOTT, 1941; CEDERBERG, 1965; NORTHWAY, ROSAN, PORTER, 1967; BARTER, FINLAY-JONES, WALTERS, 1968; OTTO, FRYDL, 1971) werten die pulmonalen hyalinen Membranen als direkte Folge der chronischen Sauerstoffbeatmung im partiellen Überdruck. Nach den Befunden von LEXOW (1961) muß dabei wohl die Betonung auf "chronisch" liegen, denn er fand, dass Ratten, über längere Zeit mit einem geringeren O_2-Druck beatmet, hyaline Membranen in der Lunge entwickelten, während Ratten, die kurzfristig und mit hohem Sauerstoffdruck beatmet worden waren, keine hyalinen Membranen aufwiesen. Letztere waren jedoch in stärkerem Maße von Hyperämie und Exsudation betroffen. Nach KEUTH (1965) sind beim "MEMBRANSYNDROM" Kongestion und Atelektase entscheidender als die hyalinen Membranen selbst.

ORELL (1971) gibt dagegen zu bedenken, dass die Beatmung mit hoher O_2-Konzentration ja erst verabreicht wird, wenn der PO_2-arteriell schon abgesunken ist, das heisst aber, die respiratorische Insuffizienz geht der Sauerstoffvergiftung voraus. Allerdings sprechen auch seine Befunde für die Begünstigung der Entstehung pulmonaler hyaliner Membranen durch die hohen Sauerstoffkonzentrationen. BECK (1955) fand pulmonale hyaline Membranen gehäuft bei Frühgeburten als Todesursache. Hierbei stünde die Unreife im Vordergrund. Auch FISCHER (1969) betont die Unreife als wesentlichen Faktor. STARK, ABRAMSOW, ERKAN (1968) sehen die Verbindung zwischen den Membranen und der Unreife in der Korrelation mit der "biochemischen Unreife des Blutgefäßsystems" beim frühgeborenen Kinde. THIBEAULT (1966) fand eine Verzögerung bei dem Zustandekommen normaler PO_2-art.-Werte im Frühgeborenen und sieht dabei einen direkten Zusammenhang zum Gewicht und zum Reifegrad.

Den bevorzugten Befall der unreifen Lebendgeborenen mit pulmonalen hyalinen Membranen können wir auch in unserem Sektionsgut verzeichnen, wie schon erwähnt. Bei der Aufschlüsselung unseres Materials nach Kategorien des Obduktionsgewichtes (Tab. V a,b) ergibt sich als wesentliche Aussage: 47 der 57 Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen befanden sich im Gewichtsbereich zwischen 500 und 2499 g, wobei davon wieder die Mehrzahl über 1000 g wog, nämlich 37 der Fälle. In diesem Gewichtsbereich von 500 - 2499 g fanden sich auch die meisten Fälle mit hyalinen Membranen und disseminierten intravasalen Gerinnseln, nämlich 46 Fälle. Also ist hier eine weitgehende Konkordanz im Auftreten von pulmonalen hyalinen Membranen mit den fibrinreichen Mikrothromben zu verbuchen, was durchaus für die Vorstellung von den hyalinen Membranen als Extravasation und extravasaler Polymerisation der Fibrinmonomeren (BLEYL et al., 1971) spricht. GAVALLER (1956) macht eine Permeabilitätsstörung für die Ausbildung pulmonaler hyaliner Membranen verantwortlich.

Schließlich sehen AMBRUS et al. (1965) und LIEBERMANN (1960) eine Abnahme der Plasminogenaktivatoren-Aktivität in der Lunge als wesentlichen Faktor bei der Entstehung der pulmonalen hyalinen Membranen. Neuerdings haben KARITZKY, PRINGSHEIM und KÜNZER (1970) bei der Untersuchung des Plasminogenspiegels in Plasmen gesunder Frühgeborener wie auch solcher mit Atemnotsyndrom (=respiratorisches Distress Syndrom, RDS) herausfinden können, dass die Gruppe der atemgestörten Frühgeborenen einen wesentlich geringeren Plasminogenspiegel schon im Alter von 2 Stunden zeigten als die frühgeborenen Kinder, die nicht an einem Atemnotsyndrom litten.

Diese Ergebnisse der Literatur sowie unsere eigenen morphologischen Befunde können die Vorstellung zur Genese der hyalinen Membranen, wie sie BLEYL und Mitarb. in verschiedenen Arbeiten formulieren, bestätigen, zumindest aber stehen sie nicht im Widerspruch dazu.

POTTER et al. (1949) werten die intrauterine Asphyxie als mitverantwortlich bei geburtstraumatischen Blutungen und SCHENK (1970) fasst zusammen, dass intracerebrale Blutungen mit zu den häufigsten ernsten Blutungskomplikationen bei Früh- und Neugeborenen rechnen und dass dafür ursächlich neben geburtstraumatischen Einwirkungen hauptsächlich Hypoxien in Betracht kommen. In der Literatur wurde mehrfach auf Beziehungen zwischen pulmonalen hyalinen Membranen und intrakraniellen Blutungen aufmerksam gemacht (GAVALLER, 1956; EGUREN, 1957; VOGEL, zitiert bei KLOOS et al., 1962; KABUS et al. 1969; KÜNZER, 1966; SCHEDA, 1966; STAHLMAN, 1967; WEISSER , 1969). Unser Untersuchungsgut weist von 57 Fällen mit pulmonalen hyalinen Membranen 29 auf, die zusätzlich noch an intrakraniellen Blutungen litten. 13 Fälle mit intrakraniellen Blutungen wiesen keine Membranen in den Lungen auf (insgesamt 42 Fälle mit intrakraniellen Blutungen). Ausgehend von den referierten pathogenetischen Vorstellungen beim "asphyktischen Schock" (DAWES, 1960, 1961, 1964) mit seiner Irritation des normalen Gerinnungsablaufes könnte man nun die intrakraniellen Blutungen in diesen Vorgang miteinbeziehen und sie ebenfalls als hypoxie- und schockbedingte Schädigung

werten. Hier erhebt sich nur die Frage nach dem kausalen Gefüge: Es wäre zu entscheiden, welche Schädigung Ursache und welche Folge ist. AMBRUS et al. (1963) können sich auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse nicht entscheiden, ob die cerebrale Hämorrhagie Folge oder Ursache des Atemnotsyndroms mit seinen hyalinen Membranen darstellt. AHVENAINEN (1969) lehnt die pulmonalen hyalinen Membranen als Ursache für die intraventrikulären Blutungen mit dem Hinweis ab, in seinen eigenen Untersuchungen von untergewichtigen Geburten habe er intrakranielle Hämorrhagien in 14 von 74 Fällen mit pulmonalen hyalinen Membranen und in 14 von 99 Fällen ohne pulmonale hyaline Membranen gefunden. MÜLLER (1959) sieht die Atmungsveränderungen bei den pulmonalen Membranen als vorwiegend zentral bedingt an. Ebenso akzeptierten MÜLLER et al. (1971), die 58 von 159 Fällen asphyktisch bedingter Hirnschäden angeben, die ohne respiratorisches Distress-Syndrom waren, und SCHMIDT (1971) diese Kausalität zwischen pulmonalen hyalinen Membranen und intrakraniellen Blutungen nicht. MÜLLER et al. (1971) sprechen in ihrer Arbeit sogar vom "Primat" der perinatalen Hirnschäden über die pulmonalen hyalinen Membranen.

In unserem Sektionsgut, das 100 perinatal verstorbene Kinder umfasst, bei deren Tod Atemstörungen unterschiedlicher Schwere beteiligt waren, fanden sich 57 mit pulmonalen hyalinen Membranen, 42 litten an intrakraniellen Blutungen, und 41 hatten eine hämorrhagische Diathese. 29 wiesen sowohl ein Membransyndrom als auch intrakranielle Blutungen auf. Das bedeutet aber 69,0% der Kinder mit einer intrakraniellen Hämorrhagie hatten zusätzlich noch pulmonale hyaline Membranen, während nur 50,8% der an den Membranen Erkrankten auch intrakranielle Blutungen aufwiesen. Von 41 Fällen mit allgemeiner hämorrhagischer Diathese hatten 20 intrakranielle Blutungen und 25 hyaline Membranen. 22 der Fälle mit intrakraniellen Blutungen zeigten in den anderen Organen keine Zeichen der hämorrhagischen Diathese.

Nach den Beobachtungen und Ausführungen von LUDWIG (1968) sind die intrakraniellen Blutungen beim perinatal verstorbenen Kind durchaus morphologischer Ausdruck eines asphyxiebedingten Schocks. Bei unseren Befunden ergibt sich aber kein eindeutiges Bild in der Korrelation der intrakraniellen Blutungen zu den anderen Schockäquivalenten, den disseminierten intravasalen Gerinnseln und den pulmonalen hyalinen Membranen: Zwar weisen 83,3% der Fälle mit intrakraniellen Blutungen disseminierte intravasale Gerinnung und 69,0% pulmonale hyaline Membranen auf, umgekehrt aber sind nur 38,8% der Fälle mit Mikrothromben und nur 50,8% der Fälle mit pulmonalen hyalinen Membranen von intrakraniellen Blutungen betroffen. Von den 12 schnittentbundenen Kindern zeigten immerhin 8 keine intrakraniellen Blutungen, was eher ein Hinweis für die traumatische und nicht asphyktische Genese der Gehirnblutungen wäre. Schließlich können wir anhand unserer Ergebnisse auch kein Urteil im Streit um die Frage abgeben, ob die hyalinen Membranen die Gehirnblutungen bedingen, oder ob es umgekehrt durch eine primäre Schädigung des Gehirns zur Ausbildung von Membranen infolge der zentralen Atemdepression kommt. Unsere Zahlen sprechen eher noch für die letztere These, sicher aber ist wegen der geringen Zahl von Fällen eine Unterstützung nicht möglich.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Aus 176 intrauterin und perinatal verstorbenen Kindern konnten 100 Fälle-davon 80 mit klinisch gesicherten Atemstörungen - zur pathologisch-anatomischen Befundung ausgesucht werden. Die Organe Lungen, Leber, Nieren, Herz, Milz, Nebennieren, Thymus und Pankreas dieser Kinder wurden lichtmikroskopisch in verschiedenen Färbungen auf disseminierte intravasale Gerinnsel und auf pulmonale hyaline Membranen untersucht.

Wir fanden in 90% der Fälle disseminierte intravasale Gerinnsel und in 57% pulmonale hyaline Membranen. Die unreifen lebendgeborenen Kinder waren grundsätzlich stärker und häufiger betroffen.

Leber und Lungen waren die von der disseminierten intravasalen Gerinnung meistbefallenen Organe. Bei der Mehrzahl der Fälle fanden wir Mikrothromben in zwei, drei und vier Organen.

Von der disseminierten intravasalen Gerinnung und den pulmonalen hyalinen Membranen waren ferner am häufigsten die lebendgeborenen Kinder mit einem Obduktionsgewicht zwischen 500 - 2499 g, einer Körperlänge zwischen 30 - 49 cm und einer Überlebensdauer von 1 - 2 Tagen betroffen.

Plazentainsuffizienz, vorzeitige Plazentalösung, Nabelschnurkomplikationen und Fruchtwasseraspiration zeigten eine deutliche Korrelation zu den Mikrothromben, nicht aber zu den pulmonalen hyalinen Membranen, mit Ausnahme der Fruchtwasseraspiration, bei der ebenso die Membranen in Häufung gefunden wurden.

Alle Fälle mit Herz- und Gefäßfehlern hatten Mikrothromben und in ihrer Mehrzahl auch hyaline Membranen.

Die Fälle mit intrakraniellen Blutungen zeigten in ihrer Mehrheit sowohl disseminierte intravasale Gerinnsel als auch pulmonale hyaline Membranen. Die Fälle mit Mikrothromben bzw. mit Membranen wiesen andererseits keine solche Häufung an intrakraniellen Blutungen auf.

Disseminierte intravasale Gerinnsel, pulmonale hyaline Membranen und intrakranielle Blutungen werden als morphologische Indizien für intrauterine und perinatale Schockzustände diskutiert.

L I T E R A T U R :

AHVENAINEN, E.K. :

The role of the pathologist in the routine managment of high risk babies.

In: Perinatal medicine, 1st european congress, Berlin hrsg.von P.J.Huntingford, K.A. Hüter, E.Saling, pp. 279-280 (Thieme, Academic Press,Stuttg.,N.Y.1969).

AMBRUS,C.M., D.H.WEINTRAUB, D.DUNPHY, J.E.BOWD, J.W.PICKREN, K.R.NISWANDER and J.L.AMBRUS:

Studies on hyaline membrane disease. I. the fibrinolysin system in pathogenesis and therapy.

Pediatrics, 32, 10 - 24 (1963).

AMBRUS,C.M., D.H.WEINTRAUB, K.R.NISWANDER and J.L.AMBRUS:

Studies on hyaline membrane disease. II. the ontogeny of the fibrinolysin system.

Pediatrics, 35, 91 - 96 (1965).

BACK,N., H.WILKENS und R.STEGER:

Proteinasen und Proteinasenhemmer in experimentellen Schockzuständen.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 146, 491 - 516 (1968).

BECK, L. :

Über die Asphyxie der Neugeborenen und deren Behandlung.

Geburtsh. Frauenheilk., 15, 1102 - 1111 (1955).

BECKER,V. :

Plazentare Ursachen von Früh- und Totgeburten.

Dtsch.med.Wschr., 90, 1060-1062 (1965).

BLEYL, U. :

Pathologisch-anatomische Demonstration zur intravasalen Gerinnung und Fibrinolyse.

In: J.Zander (hrsg.): Septischer Abort und bakterieller Schock, pp. 56 - 73 (Springer, Berlin 1968).

BLEYL, U. und C.M.BÜSING :

Kreislaufschock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinataler Schock.

Verh. dtsch. Ges. Path. 53, 495 - 501 (1969 b).

BLEYL, U., C.M.BÜSING, H.GRAEFF und W.KUHN:

Perinatale Haemostasestörung nach vorzeitiger Plazentalösung.

Virchows Arch. Abt. A, 348, 1 - 14 (1969 c).

BLEYL, U., C.M.BÜSING und B.KREMPIEN:

Pulmonale hyaline Membranen und perinataler Kreislaufschock.

Virchows Arch. Abt. A, 348, 187 - 204 (1969 d).

BLEYL, U., H.SEBENING und W.KUHN:

Morphologischer Nachweis von Fibrinmonomeren im histologischen Schnitt.

Thromb.Diath. haemorrh., 22, 68 - 86 (1969 e).

BLEYL, U., W.KUHN und H.GRAEFF:

Reticuloendotheliale Clearence intravasaler Fibrinmonomere in der Milz.

Thromb.Diath. haemorrh., 22, 87-100 (1969 f).

BLEYL, U. und W.W.HÖPKER:

Disseminierte intravasale Gerinnung und hyaline Membranen bei connatalen cyanotischen Herzfehlern.

Virchows Arch. Abt. A, 350, 225-239 (1970 a).

BLEYL, U. :

Vergleichende Untersuchungen an Erwachsenen und Neugeborenen zur Entstehung pulmonaler hyaliner Membranen.

Verh. dtsch. Ges. Path., 54,340-348 (1970 b).

BLEYL, U., K.HEILMANN und D.ADLER:

Generalisierte plasmatische Hyperkoagulabilität und pulmonale hyaline Membranen beim Erwachsenen.

Klin.Wschr., 49, 71 - 81 (1971).

BLÜMEL, G. :

Über die Freisetzung von biologisch aktiven Polypeptiden im Schock.

Langenbecks Arch., 319, 981-985 (1967)

BOHLE, A., H.SITTE und F.MILLER:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Glomerulum des Kaninchens beim generalisierten Schwartzmann-Phänomen.

Verh. dtsch.Ges.Path.,41, 326-332

BOYD,J.F. :

Disseminated fibrin thromboembolism among stillbirths and neonatal deaths.

J. Path.Bact., 90, 53-63 (1965).

BOYD,J.F. :

Disseminated fibrin thromboembolism among neonates dying within 48 hours of birth.

Arch.Dis.Childh., 42, 401-409 (1967).

BRANEMARK, P.I. :

Pathophysiologie der Mikrozirkulation im Schock und ihre Beziehungen zu metabolischen Veränderungen.

In: W.E. Zimmermann, I.Staib (hrsg.): Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie, pp. 33-43 (Schattauer,Stuttg., 1970).

BREEMEN, V.L. van, H.B.NEUSTEIN and P.D.BRUNS:

Pulmonary hyaline membranes studied with the electron microscope.

Amer.J.Path., 33, 769-776 (1957).

BUCHBORN, E. :

Schock und Kollaps.

In: Handbuch der inneren Medizin IX/1, hrsg. von G.v.Bergmann, W.Frey und Schwiegk pp. 952-1184 (Springer, Berlin, 1960).

CEDERBERG, A., S.HELLSTEIN and G.MIÖRNER:

Oxygen treatment and hyaline pulmonary membranes in adults.

Acta path. microbiol.scand., 64, 450-458 (1965).

COSSEL,L.:

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungsbefunde bei pulmonalen hyalinen Membranen.

Beitr. Path.Anat., 129, 53-72 (1963/64).

DAWES,G.S.:

Physiological control of fetal circulation.

Bull. Soc. roy.belge GyneĉObstêt., 30, 113 - 122 (1960).

DAWES, G.S. :

Oxygen consumption and hypoxia in the newborn animal.

In: Ciba foundation Symposion: Somatic stability in the newly born pp. 170-182 (Churchill, London 1961).

DAWES, G.S. :

The umbilical circulation.

Amer.J. Obstet.Gynec., 84, 1634-1648 (1962).

DAWES, G.S., E.HIBBARD and W.F. WINDLE:

Asphyxia at birth and brain damage.

J.Physiol., 171, 8p-9p (1964).

EGUREN, L. :

Hyaline disease and intracranial haemorrhage in premature infants.

Peruvian Soc. Path., Lima 1957, zitiert nach W.Scheda, Zbl. allg. Path.path.Anat., 109, 72-76 (1966).

ESCARDO,F.E. :

Biochemische Veränderungen bei der Asphyxie des Neugeborenen, Bedeutung des anorganischen Phosphors.

IX. Int.Kong.Pädiat., Montreal, 1959.

ESTERLY, J.R., F.LANGEGGER and P.GRUENWALD:

Hyaline membranes in fullsize infants.

Virchows Arch. path. Anat. 341, 259 - 270 (1966).

FELTEN, A. v. and W.STRAUB:

Coagulations studies of cord blood, with special reference to "fetal fibrinogen".

Thromb.Diath.haemorrh.,22, 273-280 (1969).

FISCHER, W.M. :

Some aspects of extra-corporal-circulations in the treatment of respiratory disturbances in the high risk baby.

In: Huntingford, Hüter, Saling (hrsg): Perinatal Medicine, 1st european congress. pp 240-246 (Thieme and Academic Press, Stuttg., N.Y. 1969).

FONO, R., M.MILTENYI, G.FORRAI und B.BÜKI:

Thrombelastographische Untersuchungen an hypernatriämischen Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

Ann. Paediat., 200, 271-279 (1963).

FUJIKURA, T. :

Effect of anticoagulant, fibrinolytic and antifibrinolytic axgents on experimental hyaline membranes.

Amer.J.Obstet. Gynec., 90, II, 850-853 (1964).

GAVALLER, B. v.:

Die hyalinen Membranen in der Lunge Neugeborener.

Verh. dtsch.Ges.Path., 40, 191-195 (1956).

GILTIN, D. and J.M.CRAIG:

The nature of the hyaline membranes in asphyxie of the newborn.

Pediatrics, 17, 64-71 (1956).

GMÜR, J.P., A. v. FELTEN und P.W.STRAUB:

Blutgerinnung und Fibrinolyse im Nabelschnurblut. II. Befunde im abpunktierten Nabelschnurblut von 140 Neugeborenen.

Thromb.Diath.haemorrh., 23, 347-359 (1970).

GOLDSCHMIDT, B.:

Untersuchungen der Gerinnungsfaktoren an zyanotischen Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

Ann.paediat., 207, 321-328 (1966).

GOOTMAN, N.L., E.M.SCARPELLI and A.M.RUDOLPH:

Metabolic acidosis in children with severe cyanotic congenital heart disease.

Pediatrics, 31, 251-254 (1963).

GREENBERG, R.E. and R.O.CHRISTIANSEN:

The critically ill child: Hypoglycaemia.

Pediatrics 46, II., 915-920 (1970).

GRUENWALD, P. :

The pathology for perinatal distress.

A.M.A. Arch.Path. 60, 150-172 (1955).

GRUENWALD, P. :

Bemerkungen zur Beziehung zwischen Körpergewicht und Reifezustand bei Neugeborenen.

In: Fortschritte der Perinatalen Medizin, 2. dtsch.Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, hrsg. von E.Saling, K.A.Hüter pp- 335-336 (Thieme, Stuttg.,1971).

HABERLAND, G.L. :

Die Wirkungen von Trasylol im Schockgeschehen,

In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie, 4, hrsg. von G.L.Haberland, P.Matis, pp 109-116 (Schattauer, Stuttg., N.Y., 1970).

HALLER, E.S., E.L.NESBITT and G.W.ANDERSON:

Clinical and pathological concepts of gross intracranial hemorrhage in perinatal mortality.

Obstet. Gynec.Surv. 11, 179-204 (1956).

HALPERN,B.N. et D.FRITEL:

La mesure des echanges capillaires chez le chien au moyen du thiocyanate de sodium du mannitol et de l'inuline.

Acta med. scand. 144, 15-34 (1952).

HARDAWAY, R.M., E.A.HUSINI, E.F.GEEVER, H.E.NOYES and J.W.BURNS:

Endotoxin shock, a manifestation of intravascular coagulation.

Ann.Surg. 154, 791-802 (1961).

HARDAWAY, R.M. :

The role of intravascular clotting in the etiology of shock.

Ann. Surg. 155, 325-338 (1962).

HARDAWAY, R.M., W.H.BRUNE, E.F.GEEVER, J.W.BRUNS and H.P.MOCK:

Studies on the role of intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock.

Ann.Surg. 155, 241-250 (1962).

HARDAWAY, R.M. :

Shock and disseminated intravascular coagulation.

Thromb.Diath.haemorrh.,Suppl. 20, 121-146 (1966 a).

HARDAWAY, R.M. :

Pathological evidence of disseminated intravascular coagulation in human shock.

Thromb.Diath.haemorrh.,Suppl.20, 249-254 (1966 b).

HARDAWAY, R.M. :

Syndromes of disseminated intravascular coagulation, with special reference to shock and hemorrhage.

Thomas, Springfield/Illinois (1966 c).

HARDAWAY, R.M., P.M.JAMES, R.W.ANDERSON, C.E.BREDENBERG,and R.L.WEST:

Intensive study and treatment of shock in man.

J.amer. med. Ass. 199, 779-790 (1967).

HARDAWAY, R.M. :

Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock.

Amer. J. Cardiol 20, 161-173 (1967).

HARMS,D. und H.LEHMANN:

Untersuchungen über die periphere Mikrothrombose in einem unausgewählten Sektionsgut.

Virchows Arch.Path.Anat., 347,57-68 (1969).

HARMS,D. :

Milz und Blutgerinnung.

In: Die Milz - The Spleen hrsg. von K.Lennert, D. Harms, pp 306-316 (Springer,Berlin, 1970).

HARMS,D. und E.HELLMANN:

Über die Bedeutung der postmortalen Fibrinolyse für den Nachweis einer peripheren Mikrothrombose.

Klin.Wschr.49, 648-651 (1971).

HATHAWAY, W.E., M.M.MÜLL and G.S.PECHET:

Disseminated intravascular coagulation in the newborn.

Pediatrics 43, 233-238 (1969).

HEENE, D.L. :

Diagnostik der Gerinnungsstörung im Schock.

In:Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie, hrsg. von W.E.Zimmermann, I.Staib, pp. 413-418 (Schattauer, Stuttg, 1970).

HERLANT,M., P.S.TIMIRAS:

Etude histologique et histochimique des lesions provoquees par les corticoides au niveau du rein du rat.

Acta anat. 12, 229-226 (1951).

HOCHHEIM, K. :

Über einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehungen derselben zur Aspiration von Fruchtwasser.

Festschrift für Dr. Orth, 421 (1903) Zbl. allg. Path.path.Anat. 14,537-538 (1903).

JAMES, L.S. :

Acidoses in the newborn and its relation to birth asphyxia.

Acta paediat., 49, Suppl. 122, 17-28 (1960).

JONSSON, B. :

Lower nephron nephrosis in asphyxia neonatorum.

Acta paediat., 40, 401 - 408 (1951).

KABUS, K., W.SCHENK und W.KÜNZER:

Atemnotsyndrom und Blutgerinnungsaktivität: Untersuchungen über Beziehungen zwischen Säurebasenhaushalt, Blutgerinnungsfaktoren und Hirnblutungen. Versuch einer Therapie mit Plasmafraktion I und ACC 76[I].

Z. Kinderh. 105, 55-72 (1969).

KARITZKY, D., W.PRINGSHEIM und W.KÜNZER:

Zu Fibrinolyse beim Atemnotsyndrom.

Thromb.Diath. haemorrh. 24, 17-25 (1970).

KEUTH, U. :

Das Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen.

Ex.Med.Path., Kl. 16 (Springer,Berlin,1965).

KLOOS, K. und B.LIBAL:

Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen und postportale Gerinnungsstörungen.

Klin.Wschr. 40, 798-799 (1962).

KLOOS,K. :

Atemstörungen der Neugeborenen. Morphologie und Pathogenese.

In: Pädiatrie und Pädologie 3, Heft 2/3 "Atemstörungen des Neugeborenen", hrsg.von H.Asperger, G.Weippl, pp 213-220 (Springer,Berlin, 1967).

KUBLI, F. :

Fetale Gefahrenzustände und ihre Diagnose.

(Thieme, Stuttg., 1966).

KÜNZER, W. :

Zur Blutgerinnung bei Frühgeborenen.

Mschr. Kinderh. 107, 110-112 (1959).

KÜNZER, W. :

Fetales Fibrinogen.

Klin.Wschr. 39, 536-537 (1961).

KÜNZER, W. :

Fetales Fibrinogen, II. Mitteilung; Untersuchungen zur fibrinolytischen Resistenz des Nabelvenen-Fibrins.

Klin.Wschr. 40, 478-481 (1962).

KÜNZER, W. :

Fetales Fibrinogen, III. Mitteilung; Untersuchungen zur Thrombinsensibilität des Neugeborenen-Fibrinogens.

Klin.Wschr. 41, 227-223 (1963).

KÜNZER, W. :

Zur Physiologie der Blutgerinnung bei Neugeborenen.

Dtsch.med.Wschr. 89, 1005-1010 und 1077-1080 (1964).

KÜNZER, W. :

Besonderheiten der hämorrhagischen Diathese beim Kind.

In: Handbuch der gesamten Hämatologie,V/3,1. Halbbd., hrsg. von L.Heilmeyer, A.Hittmair, pp. 344-385 (Urban u. Schwarzenberg, München, 1964).

KÜNZER, W. :

Zur Problematik der perinatalen Blutungsübel.

Dtsch.med.Wschr. 91, 793-801 (1966).

KÜNZER, W. :

Die Blutgerinnung bei Neugeborenen und ihre Störungen.

Wien.klin.Wschr. 80, 150-156 (1968).

KUHN, W. und H.GRAEFF:

Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei geburtshilflichen Blutungen, Diagnostik und Therapie.

Geburtsh. Frauenheilk. 26, 913-931 (1966).

LASCH, H.G., J.KRECKE, F.RODRIGUEZ-ERDMANN, H.H.SESSNER und G.SCHÜTTERLE:

Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese und Therapie).

Folia haemat. N.F. 6,325-330 (1962).

LASCH, H.G. :

Blutgerinnung im Schock.

In:VIIth International Congress of Internal Medicine, München, 1962, hrsg. von E.Wollheim, B.Schlegel, pp. 447 -456 (Thieme, Stuttg., 1963).

LASCH, H.G. :

Diskussionsbeitrag zu Schneider, M.: Zur Pathophysiologie des Schocks.

In: Schock und Plasmaexpander, K.Koratz, R.Frey (Hrsg) pp. 140-143 (Springer,Berlin, 1964).

LASCH, H.G., D.L.HEENE, K.HUTH and W.SANDRITTER:

Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption coagulopathy (Verbrauchskoagulopathie).

Amer. J. Cardiol. 20, 381-391 (1967).

LASCH, H.G. :

Schock, Hämostase, Mikrozirkulation.

In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie, 3. hrsg. von G.L.Haberland, P.Matis, pp. 31-36 (Schattauer, Stuttg.,1969).

LASCH, H.G., K.HUTH, D.L.HEENE, G.MÜLLER-BERGHAUS, M.-H. HÖRDER, H.JANZARIK, C.MITTERMAYER und W.SANDRITTER:

Die Klinik der Verbrauchskoagulopathie.

Dtsch.med.Wschr. 17, 715-727 (1971).

LATHAM, E.F., R.E.NESSBITT and G.W.ANDERSON:

A clinical pathological study of the newborn lung with hyaline-like membranes.

Bull.Johns Hopk.Hosp.96,173 (1955), zitiert nach Ambrus, C.M., et al., Pediatrics 32, 10.24 (1963).

LEBLOND,C.P. :

Distribution of periodic-acide-reactive carbohydratase in the adult rat.

Am.J. Anat., 86, 1-49 (1950).

LEE, L. :

Reticuloendothelial clearence of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalised Shwartzman-reaction.

J. exp. Med. 115, 1065-1082 (1962).

LEE, L. and R.T. McCLUSKEY:

Immunohistochemical demonstration of the reticuloendothelial clearence of circulating fibrin aggregates.

J. exp. Med., 116, 611-616 (1962).

LEE, L., P.H.PROSE and M.H.COHEN:

The role of the reticuloendothelial system in diffuse, low grade intravascular coagulation.

Thromb. Diath. haemorrh.,Suppl. 20,87-95 (1966).

LEMPERLE, G. :

Hemmung und Stimulierung der Funktionen des reticuloendothelialen Systems (RES) im Schock.

In: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie, hrsg. von W.E.Zimmermann, I.Staib, pp. 437-443 (Schattauer,Stuttg.,1970).

LEVINE, M.I. and A.V.MASCIA:

Pulmonary diseases and anomalies of infancy and childhood, their diagnosis and treatment.

Hoeber Medical Division (Harper and Row, N.Y.,1966).

LEXOW, P.:

The capillary circulation in experimental hyaline membrane.

Acta path.microbiol. scand.51, Suppl.144, 75-76 (1961).

LIEBEGOTT, G.:

Über Organveränderungen bei langer Einwirkung von Sauerstoff mit erhöhtem Partialdruck im Tierexperiment.

Beitr.path.Anat.105, 413-431 (1941).

LIEBERMANN,J. and F.KELLOG:

A deficiency of pulmonary fibrinolysis in hyaline membrane disease.

New Engl.J.Med. 262,999-1004 (1960).

LUDWIG, H.:

Mikrozirkulationsstörungen und Diapedeseblutung im fetalen Gehirn bei Hypoxie.

Fortschr.Geburtsh.Gynäk. 33,Bibliotheca gynaecologia Nr. 46 (Karger,Basel,1968).

LUDWIG, H. :

Pathogenese und Klinik perinataler Zirkulationsstörungen,hypovolämischer Schock in der Geburtshilfe.

In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie, 3, hrsg. von G.I.Haberland,P.Matis, pp. 199-206 (Schattauer, Stuttg.,1969).

LUDWIG, H. :

Trasylol bei hyperfibrinolytischen Zuständen.

Langenbecks Arch. 325, 358-361,(1969).

LUDWIG, H. und P.TAUBER:

Proteinaseninhibition im experimentellen Schock.

In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie, 4, hrsg. von G.L.Haberland, P.Matis, pp.125-149 (Schattauer,Stuttg.,1970).

MANASSE, P. :

Über hyaline Ballen und Thromben in den Gehirngefäßen bei akuten Infektionskrankheiten.

Virchows Arch. 130, 217-233.

McKAY,D.G., O.GILTIN and J.M.CRAIG:

Immunochemical demonstration of fibrin in the generalised Shwartzman-reaction.

Arch.Path.67, 270-273 (1959).

McKAY,D.G. :

Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease.

(Harper and Row, N.Y., 1965).

McKAY,D.G., M.M.LINDER and V.K.CRUSE:

Mechanism of thrombosis of the microcirculation.

Amer.J.Path. 63, 231-241 (1971).

MITTERMAYER,C., W.VOGEL, H.BURCHARDT, H.BIRZLE, K.WIEMERS und W.SANDRITTER:

Pulmonale Mikrothrombosierung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bei Verbrauchskoagulopathie (SChocklunge).

Dtsch.med.Wschr. 4o,1999-2002 (1970).

MOORE,C.M., J.McADAMS and J.SUTHERLAND:

Intrauterine disseminated intravascular coagulation:Syndrome of multiple pregnancy with a dead twin fetus.

J. Pediat. 74,523-528 (1969).

MÜLLER,H. :

Zur pathologischen Physiologie der hyalinen Membranen.

Mschr.Kinderheilk. 107, 131-134 (1959).

MÜLLER,G., G.HORKA und H.MANN:

Zur Statistik der perinatalen Asphyxie aus morphologischer Sicht.

Dtsch.med. Wschr. 5,189-195 (1971).

NIESERT,W. und J.SCHNEIDER:

Retroplazentare Fibrindepots als Ursache der Defibrinierung bei der vorzeitigen Lösung.

Geburtsh.Frauenheilk.22,1002-1005 (1962).

NORTHWAY,W.H., R.C.ROSAN and D.Y.PORTER:

Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease. Bronchopilmonary displasia.

New.Engl. J.Med. 276, 357-368 (1967).

ORELL,S.R.:

Lung pathology in respiratory distress following Shock in the adult.

Acta path.microbiol.scand. 79,65-76 (1971).

OTTO,H. und V.FRYDL:

Sauerstoff und seine Risiken.

Med.Klin. 66, 741-745 (1971).

PICHOTKA, J.:

Über die histologischen Veränderungen der Lunge nach Atmung von hochkonzentriertem Sauerstoff.

Beitr.Path.Anat. 105,381-412 (1941).

POTTER, E.L. and F.L.ADAIR:

Fetal and neonatal death:A survey of the incidence, etiology and anatomic manifestations of the conditions producing death of the fetus in utero and the infant in the early days of life.

2nd Edition (Univ.Press,Chicago,1949).

PROSE,P.H., L.LEE and S.D.BALKS:

Electronmicroscopic study of the phagocytic fibrin clearing mechanism.

Amer.J.Path. 47, 403-417 (1965).

REMMLE,W.,J.GILLE und D.HARMS:

Vergleichende Untersuchungen zur histologischen Schockdiagnostik beim Menschen.

Verh.dtsch.Ges.Path. 52,281-288 (1968).

REMMELE,W. und D.HARMS:

Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen:I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße.

Klin.Wschr. 46, 352-357 (1968).

ROTH, E. :

Organstoffwechsel in Herz,Gehirn,Leber und Niere im hämorrhagischen Schock.

In: Schock,Stoffwechselveränderungen und Therapie,hrsg.vonW.E.Zimmermann, I.Staib, pp. 219-223 (Schattauer, Stuttg.,1970).

SALING, E. :

Neues Vorgehen zur Untersuchung des Kindes unter der Geburt.

Arch. Gynäk. 197, 108-122 (1962).

SALING, E. :

Das Kind im Bereich der Geburtshilfe.

(Thieme, Stuttg., 1966).

SCHEDA, W. :

Über die Kombination von hyalinen Membranen (der Lunge) und Kleinhirndegeneration beim Neugeborenen.

Zbl. allg. Path. path. Anat. 109,72-76(1966).

SCHENK,W., W.KOLLMANN und W.KÜNZER:

Untersuchungen zur Blutgerinnung bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

Z. Kinderheilk. 100, 213-222 (1967).

SCHENK,W. :

Besonderheiten und Störungen des Blutgerinnungssystems beim neugeborenen Kind.

Hippokrates 41, 472-482 (1970).

SCHILD, B.E. :

Funktion des RES nach verschiedenen Traumen.

In: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie. W.E.Zimmermann, I.Staib (Hrsg.), pp. 427-436 (Schattauer, Stuttg., 1970).

SCHMIDT, H. :

Perinatale Asphyxie.

Dtsch.med.Wschr.15, 653-654 (1971).

SMITH,J.J., D.J.McDERMOTT and V.Th.WIEDMEIER:

Retikuloendotheliales System und der Schockmechanismus.

In: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie, hrsg. von W.E.Zimmermann, I.Staib, pp. 403-411 (Schattauer,Stuttg.,1970).

SNYDER, F.F. :

Pulmonary hyaline membrane disease: Origin in premature infants delivered by sectio cesarea during labor or after placenta praevia and abruptio placentae.

Obstet.Gynec.,N.Y.,18,677-694 (1961).

SPAET,Th.H.H., I.HOROWITZ, D.ZUCKER-FRANKLIN, J.CINTRON and J.J.BIENZENSKI:

Reticuloendothelial clearence of blood thromboplastin by rats.

Blood 17, 196-205 (1961).

STAHLMAN,M.T., E.J.BATTERSBY, F.M.SHEPARD and W.J.BLANKENSHIP:

Prognosis in hyaline-membrane-disease. Use of a linear-discriminant.

New Engl. J.Med. 276,I, 303-309 (1967).

STARK, Ch.R., D.ABRAMSOW and V.ERKAN:

Intravascular coagulation and hyaline-membrane-disease of the newborn.

Lancet 1,Bd.2, 1180.1181 (1968).

STARY, Z., F.BURSA und S.G.AUHEGGER-LISIE:

Über Kohlenhydratgruppe des Fibrinogens.

Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem 295, 29-31 (1953).

STOLZ, Ch. :

Der erste Atemzug.

Der Anästhesist 19, 449-457 (1970).

THIBAULT,D.W., B.CLUTARIO and P.A.AULD:

Arterial oxygen tension in premature infants.

J.Pediat. 69,449-451 (1966).

VOGEL, M. :

Inaugural-Dissertation, F.U.Berlin, zit. nach Kloos et al., Klin.Wschr. 40, 798-799 (1962).

WADE-EVANS, T.:

Thrombi in the hepatic sinusoids of the newborn and their relation to pulmonary hyaline membrane formation.

Arch.Dis.Childh. 36,286-292 (1961).

WADE-EVANS, T.:

The formation of pulmonary hyaline membranes in the newborn baby.

Arch.Dis.Childh. 37, 470-480 (1962).

WEISSER, K. :

Intermittent positive pressure ventilation in newborn infants.

In: Perinatal Medicine, 1st european congress, Berlin, hrsg. von P.J.Huntingford, K.A.Hüter E.Saling, pp. 235-239(Thieme,Academic Press, Stuttg., N.Y.,1969).

WEISSER, K. :

Das idiopathische Atemnotsyndrom des Frühgeborenen.

Der Anästhesist 19, 101-105 (1970).

WITTE, S. :

Über Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Kapillarpermeabilität.

Folia hämat. N.F., 1, 320-338 (1957).

Herrn Prof.Dr. V. Becker danke ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit. Nicht zuletzt gilt mein Dank der guten Beratung bei allen auftretenden Schwierigkeiten Herrn Ass.Prof.Dr. R.M.Rafii und allen Mitarbeitern des Instituts.

L e b e n s l a u f :

N a m e :	Will, Wolfgang
geb.:	26. VIII. 1945 in Bernkastel-Kues
Eltern:	Vater, Dozent Dr. Wilhelm Will, 1945 gefal
	Mutter, Steuerberater Waltraud Will-Feld,
	geb. Feld.
Ausbildung:	Schule: Frühjahr 1952 - Winter 1966
	Abitur am 19. 2. 1966
	Studium: Sommersemester 1966 -
	Wintersemester 1971/72
	Prüfungen: Vorphysikum am 28. 9. 1967
	Physikum am 27. 3. 1969
	Staatsexamen am24. 8. 1972.

An der Dissertation arbeitete ich seit November 1970.